

THESIS

MARBURG

1966

Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg

Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

Die Veränderungen des Blutzuckers und der Blutmilchsäure am Kaninchen bei verschiedenen Hyperthermieformen unter Pharmakologischer Beeinflussung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Horst Brandenburg

aus Berlin

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus dem Pharmakologischen Institut in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. W. Schmid

Die Veränderungen des Blutzuckers und der Blutmilchsäure am Kaninchen bei verschiedenen Hyperthermieformen unter Pharmakologischer Beeinflussung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Horst Brandenburg

aus Berlin

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 18.5.1966
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr.med. O. Braun-Falco
Referent: Prof.Dr. W. SCHMID
Correferent: Prof. Dr. M. Siess

I. Vergleichende Grammatik der indogermanischen Sprachen 1

II. Griechisch 2

1. Griechisch 2

2. Griechische Grammatik und deren Entwicklung 4

3. Griechische Grammatik 4

4. Griechische Grammatik 5

5. Griechische Grammatik 6

6. Griechische Grammatik 7

III. Vergleichende Grammatik der indogermanischen Sprachen

a) Die Vergleichende Grammatik der indogermanischen Sprachen in ihrer Entwicklung und deren Bedeutung für die vergleichende Grammatik

1. Vergleichende Grammatik 2

2. Vergleichende Grammatik durch vergleichende Grammatik 14

3. Vergleichende Grammatik durch vergleichende Grammatik 15

4. Vergleichende Grammatik durch Vergleich der indogermanischen Sprachen 16

5. Vergleichende Grammatik durch Vergleich der indogermanischen Sprachen 17

6. Vergleichende Grammatik durch vergleichende Grammatik 18

b) Die Vergleichende Grammatik der indogermanischen Sprachen in ihrer Entwicklung und deren Bedeutung für die vergleichende Grammatik

1. Vergleichende Grammatik durch Vergleich 20

a. Urethan	21
b. Evipan	23
2. Fieberbeeinflussung durch Antipyretika	25
3. Fieberbeeinflussung durch Reserpin	29
4. Fieberbeeinflussung durch Guanethidin	32
 C: Untersuchungen über einen Zusammenhang zwischen Fieberhöhe und Stoffwechselsteigerung	 34
 IV Zusammenfassung	 35
 V Literaturverzeichnis	 39
 VI Kurvenanhang	 43

I Fragestellung und Arbeitsweise

Es ist eine der ältesten Beobachtungen der Humanmedizin, daß das Fieber ein Symptom bei vielen Erkrankungen ist. Abgesehen von der Temperatursteigerung beantwortet aber der Organismus die Einwirkung bakterieller Toxine noch mit weiteren Änderungen seiner Reaktionsweise, die nur zum geringen Teil mit dem Fieber in direktem Zusammenhang stehen.

In der Literatur der letzten Jahre wurde dem Fieber und insbesondere den Vorgängen, die die Körpertemperatur regeln, vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt. Trotzdem kann die Frage noch nicht eindeutig beantwortet werden, ob die seit langem bekannten Stoffwechseländerungen im Fieber die Ursache oder eine eigene, unabhängige Begleiterscheinung der Fieberhyperthermie sind.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch gemacht, im Tierexperiment fiebertypische Stoffwechselveränderungen in ihrer Abhängigkeit von der Wärmeregulation zu untersuchen. Aus den Ergebnissen wurden Schlüsse über die Wirkung bakterieller Pyrogene und über die Wirksamkeit fiebersenkender Pharmaka erhofft.

Blutzucker und Blutmilchsäure wurden als Testmodell für die Änderungen der Stoffwechselgrößen im Fieber gewählt. Zunächst wurde an einer ausreichend großen Zahl von Versuchstieren das Normalverhalten beider Substrate untersucht; dann wurde auf verschiedene Arten eine Hyperthermie erzeugt, um Unterschiede zwischen pyrogenbedingtem Fieber und anderen Hyperthermieformen feststellen zu können.

In weiteren Versuchsreihen wurde das durch bakterielles Pyrogen ausgelöste Fieber durch Beeinflussung der Wärmeregulation mit Pharmaka verschiedenster Angriffspunkte

zu beeinflussen versucht. Die dabei beobachteten Veränderungen von Blutzucker und Blutmilchsäure wurden dann den Verhältnissen in pharmakologisch nicht beeinflusstem Fieber gegenübergestellt.

Besonderes Augenmerk galt den Eigenwirkungen der verwendeten Pharmaka auf die untersuchten Stoffwechselgrößen.

II Methodik

1. Versuchsablauf

Als Versuchstiere dienten 69 reinerbige und unreinerbige Kaninchen beiderlei Geschlechts, die verschiedenen Stämmen einer einheitlichen Rasse angehörten. Die Tiere hatten in der Mehrzahl ein Gewicht um 3,5 kg, die Extreme lagen bei 2,1 kg und 4,5 kg. Sie wurden mit Trockenstandardfutter für Kaninchen (ALTROGGE) und Wasser ernährt. Während eines Versuchs erhielten sie weder Nahrung noch Wasser.

Bei allen Versuchen herrschte Raumtemperatur von 20° C mit Ausnahme der Überwärmungsversuche, bei denen die Tiere in ihrem Käfig unter einem Holzkasten saßen, in dem durch Glühbirnen vermittels eines Schiebewiderstandes Temperaturen bis zu 45° C erzeugt werden konnten.

Während der Versuche saßen die Kaninchen in Kunststoffkäfigen mit durchlöcherter Bodenplatte und Seitenwänden aus kräftigem, engmaschigem Metallgitter. Sie wurden mithilfe einer über den Kopf gelegten Gabel und durch die Maschen des Gitters gesteckter Stäbe in bequemer Haltung fixiert. Diese Art Käfige hat den großen Vorteil, daß die Versuchstiere über mehrere Stunden in bequemer Stellung und ohne große Bewegungsmöglichkeit zu halten sind, und die Wärmeabgabe an die Umgebung nicht beeinträchtigt wird.

Beim Einsetzen in die Käfige waren die Tiere oft unruhig, gewöhnten sich aber in kurzer Zeit an ihre neue Lage, wenn man es verstand, sie in eine bequeme Haltung zu bringen. Nach mehrmaligen Versuchen hatten sich die Tiere an die Käfige gewöhnt. Jedes Tier wurde nach einem Versuchstag für mindestens fünf Tage von weiteren Versuchen ausgeschlossen. Alle Versuche wurden in der Zeit von 9 h vormittags bis 16 h nachmittags vorgenommen.

2. Verwendete Pharmaka und deren Applikation

Die Pharmaka wurden je nach Erfordernis intravenös oder intraperitoneal, intracutan und oral verabreicht. Zur intravenösen Injektion wurden die Randvenen des linken Ohres benutzt, die orale Applikation erfolgte mit einer Schlundsonde. Über die Art, Konzentration, Dosis und Applikation der einzelnen Pharmaka unterrichtet folgende Aufstellung:

<u>Pharmakon</u>	<u>Konzentration</u>	<u>Dosis</u>	<u>Applikation</u>
Pyrogen	1γ/ml = 0,0001%	1γ/kg	i.v.
BCG-Impfstoff			i.c.
Alt-Tuberkulin		100, 250,	
"Koch"	1000 E./ml	500, 1000 E.	i.v.
Evipan-Natrium	0,1 g/ml = 10%	0,15 g/kg	i.v.
Urethan	0,2 g/kg = 20%	1,5 g/kg	i.v.
Adrenalin	1γ/ml = 0,0001 %	4x1γ/kg/h	i.v.
2,4-Dinitro-phenol	1 mg/ml = 0,1%	5 mg/kg	i.v.
Reserpin	5 mg/ml = 0,5%	5 mg/kg	i.v.
Guanethidin	Tabl. zu 10 mg	3x5 mg/kg	oral
Amidopyrin	0,05 g/ml = 5%	0,05-0,1 g/kg	i.v., i.p.

Bei dem verwendeten Pyrogen handelte es sich um ein hochgereinigtes Lipopolysaccharid aus der Kapselsubstanz von *Salmonella abortus equi*, das freundlicherweise von Herrn Professor Westphal, Freiburg/Br., zur Verfügung gestellt wurde.

3. Blutentnahme

Das Blut zur Bestimmung von Blutzucker und Blutmilchsäure wurde durch Anritzen der kleinen Hautvenen am linken, enthaarten Ohr gewonnen und in eine Blutzuckerpipette auf-

gesogen. Nach dem Einsetzen in die Käfige hatten die Tiere zunächst eine halbe Stunde Ruhe, um sich an die Versuchsbedingungen zu gewöhnen. Versuchsbeginn war der Zeitpunkt der Applikation des entsprechenden Pharmakon. Die Blutentnahmen erfolgten im allgemeinen genau 1, 2 und 4 Stunden Versuchsbeginn, in einigen Fällen wurde zusätzlich auch nach 3, 5, 7 und 8 Stunden Blut entnommen.

Waren zur Gewinnung von Serum größere Mengen Blut erforderlich, so wurden die Tiere auf ein Operationstischchen gelegt, fixiert und durch Herzpunktion etwa 20 ml Blut entnommen. Alle Injektionen, die Herzpunktionen und die Aufbereitung des Serums erfolgten unter strengen sterilen Kautelen, die Spritzen, Pipetten und Gläser wurden bei 180° Heißluft 20 Minuten sterilisiert.

4. Temperaturmessung

Die Rectal- und Ohrtemperaturen der Kaninchen wurden fortlaufend mittels Kupfer-Konstantanthermoelementen gemessen. Diese zylindrischen Elemente hatten einen Durchmesser von 3 mm und eine Länge von 5 mm. Die in ihnen erzeugte Spannung wurde über 100 cm lange Kabel zu einem Kompen-sationsschreiber geleitet. Zur Messung der Rectaltemperatur wurde das Element 7 cm tief in das Rectum der Tiere eingeführt und durch eine eigens für diesen Zweck konstruierte Schwanzklemme befestigt, um Verschiebungen der Elemente während der Meßperiode zu verhindern. Zur Messung der Ohrtemperatur wurde das für diesen Zweck zu kleine Element in einen, an einem Ende konischen, Hohlzylinder aus Stahl von 5 cm Länge und 1 cm Durchmesser fest eingefügt. Die Befestigung am Ohr erfolgte so, daß der das Element enthaltende Zylinder in den äußeren Gehörgang eingelegt wurde und die Ohrmuschel mantelartig um ihm herumgelegt und mit Leukoplast befestigt wurde. Die Befestigung geschah regelmäßig am rechten Ohr, sodaß das linke für Injektionen und Blut-

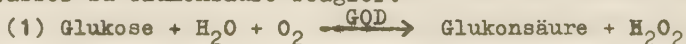
entnahmen zur Verfügung stand.

Ein automatischer Kompensator der Firma PHILIPS mit 12-Punktregistrierung diente zur Messung und Registrierung der Rectal- und Ohrtemperaturen mithilfe der in den Thermo-
elementen erzeugten Spannung. Die Wirkungsweise dieses Gerätes beruht auf dem Prinzip einer automatischen Kompensation der zu messenden Thermospannung mittels eines Servosystems, wobei die 12 Meßstellen durch einen Schaltmechanismus periodisch in den Meßkreis aufgenommen werden.

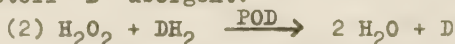
Diese Apparatur ermöglichte die gleichzeitige Registrierung von Rectal- und Ohrtemperaturen an maximal 6 Kaninchen. In der Regel wurden nur 3 - 4 Kaninchen täglich zu Versuchen herangezogen, um bei der begrenzten Anzahl der vorhandenen Versuchstiere das versuchsfreie Intervall möglichst hoch zu halten. Eine Pause von mindestens 5 Tagen zwischen den einzelnen Versuchen gewährleistete bei jedem Tier völligen Abbau und Elimination der beim vorhergehenden Versuch applizierten Pharmaka.

5. Bestimmung der Substrate

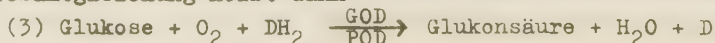
Die Bestimmung der Glukose geschah enzymatisch nach folgendem Prinzip (4): Das Enzym Glukoseoxydase katalysiert die Oxydation von D-Glukose zum Gluconolacton, das weiter mit Wasser zu Glukonsäure reagiert



Das dabei entstehende Peroxyd wird in gekoppelter Indikatorreaktion weiter umgesetzt. H_2O_2 oxydiert unter enzymatischer Katalyse durch Peroxydase (POD) den Wasserstoffdonator "DH₂" (o-Dianisidin), der dabei in den rotbraunen Farbstoff "D" übergeht.



Die Gesamtgleichung heißt dann



Die Intensität des braunen Farbstoffs ist also ein Maß für die umgesetzte Glukosemenge. Da die Reaktion quantitativ abläuft und GOD spezifisch auf D-Glukose eingestellt ist, wird hierbei lediglich die sog. "wahre Glukose" bestimmt und das Ergebnis nicht durch andere im Blut vorkommende reduzierende Substanzen verfälscht. Die Fehlerbreite dieser Methode liegt unter 5%. Die Konzentration des Farbstoffs wird bei 436 m μ im Photometer EPPENDORF gemessen. Die Extinktion erfolgt gegen einen Blindwert, die Berechnung des Glukosegehaltes ergibt sich durch Bezug der einzelnen Extinktionen auf die einer Glukose-Standard-Lösung.

Die Bestimmung der Milchsäure erfolgte ebenfalls enzymatisch nach folgendem Prinzip und unter Benutzung eines von HOHORST (14) angegebenen Puffers: Lactatdehydrogenase (LDH) katalysiert die Reaktion



Das Gleichgewicht der Reaktion liegt fast ganz auf der linken Seite, es kann jedoch durch DPN-Überschuß, alkalisches Milieu und Abfangen der während der Reaktion gebildeten Brenztraubensäure völlig nach rechts verschoben werden. Milchsäure wird dadurch quantitativ vollkommen in Brenztraubensäure übergeführt, wobei in stöchiometrischem Verhältnis DPN hydriert wird. Das entstandene DPNH dient als Meßgröße. Extinktion erfolgt hier bei 340 m μ .

6. Auswertung

Die bei der Extinktion ermittelten Werte wurden bei Glukose auf mg% und bei Milchsäure auf γ /ml umgerechnet. Für jeden einzelnen Versuch wurde ausgerechnet, welchen Schwankungen Blutzucker und Blutmilchsäure im Laufe des Versuchs unterlagen, wobei die Werte vor Versuchsbeginn gleich null gesetzt wurden. Jede Versuchsgruppe wurde zusammengefaßt und aus der Summe der Einzelabweichungen zu einem bestimmten Zeitpunkt das arithmetische Mittel berechnet. Der

mittlere Fehler des Mittelwertes ließ sich nach der Formel

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$$

berechnen.

Bei einigen Versuchsgruppen war dieser mittlere Fehler besonders groß. Das liegt daran, daß einzelne Messungen deutlich vom Durchschnitt des Gesamtkollektivs abweichen, was in der besonderen Reaktionsweise einzelner Versuchstiere begründet war.

Die erhaltenen Werte wurden in Kurven eingetragen, aus denen für jede Versuchsgruppe das Verhalten von Glukose und Laktat zu ersehen ist. Außerdem wurde in diesen Kurven noch eine für die jeweiligen Versuche typische Rectaltemperaturkurve vermerkt. Signifikante Werte wurden in den Kurven durch einen ausgefüllten Kreis, in den Tabellen durch ein (s) gekennzeichnet. Ferner wurden von einigen Versuchsgruppen 5 charakteristische Fieberkurven ausgewählt und planimetriert. Dabei wurde so verfahren, daß der Zeitpunkt des Versuchsbeginns als Nullpunkt eines Koordinatensystems gewählt werden konnte. Planimetriert wurde dann die Fläche, die begrenzt wird durch Abszisse, Temperaturkurve und eine durch den 4-Stundenpunkt nach Versuchsbeginn gezogene Senkrechte.

III E r g e b n i s s e u n d D i s k u s s i o n

A: Das Verhalten von Blutzucker und Blutmilchsäure in Abhängigkeit von der Ursache der Temperaturerhöhung.

1. Normales Verhalten

Um einen Überblick über mögliche Schwankungen der Normalwerte von Glukose und Laktat bei Kaninchen zu erhalten, wurde bei 31 Tieren der Blutzuckerspiegel und bei 19 Tieren der Milchsäurespiegel bei stündlicher Bestimmung ermittelt. Die Versuchsdauer betrug 5 Stunden, die Ergebnisse zeigt Tabelle I:

T a b e l l e I

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS γ/ml</u>
0	86,6 ($\pm 1,3$)	12,3 ($\pm 0,8$)
1	83,5 ($\pm 1,0$)	10,3 ($\pm 0,6$)
2	84,2 ($\pm 1,4$)	10,3 ($\pm 1,2$)
3	80,6 ($\pm 1,4$)	10,2 ($\pm 1,1$)
4	87,8 ($\pm 1,9$)	11,0 ($\pm 1,7$)
5	90,3 ($\pm 1,8$)	10,6 ($\pm 1,5$)

Absolute Werte von Glukose (31 Tiere)
und Laktat (19 Tiere) bei Normaltieren.

Die äußersten Werte der Individualschwankung des Ausgangswertes lagen für Glukose bei 100,0 und 71,2; für Laktat bei 24,0 und 3,6 . Man kann der Tabelle entnehmen, daß sich beide Substrate mit geringen Schwankungen auf der Höhe der Ausgangswerte hielten. Weiterhin ist festzustellen, daß die Versuchstiere auf die dauernd aus ihrer Umgebung einwirkenden Reize wie Berührung bei der Blutentnahme, Sprechen, Klappern der Reagenzgläser und Geräusche einer Wasserstrahlpumpe nicht mit einer Erhöhung von Blutzucker und Blutmilchsäure reagierten. Die Beobachtung von BANG (2), der an Kaninchen bei psychischer Erregung eine beträchtliche

Steigerung des Blutzuckers feststellte, kann daher nicht bestätigt werden. Diese unterschiedlichen Ergebnisse erklären sich möglicherweise so, daß BANG ganz bewußt darauf aus war, bei den Kaninchen eine Stresssituation zu erzeugen, während bei den hier beschriebenen Versuchen alles vermieden wurde, was die Tiere übermäßig hätte erschrecken können.

Die Rectaltemperatur der Tiere blieb während der Versuche konstant.

2. Fieberauslösung durch bakterielles Pyrogen

Unter Einwirkung von echten Pyrogenen kommt es nach SCHNEIDER (32) zur Einstellung des im Hypothalamus lokalisierten Temperaturregulationszentrums auf ein höheres Niveau. Die normale Körpertemperatur wirkt dann relativ als "Kälte" und bewirkt alle dazu gehörigen Regulationsvorgänge: periphere Gefäßverengung, Stoffwechselsteigerung, Kältezittern. Die Stoffwechselsteigerung erhöht die Körpertemperatur, es entsteht Fieber.

Das nach Injektion von 1g/kg Pyrogen bei Kaninchen entstehende Fieber zeigt einen zweigipfligen Verlauf. Es beginnt nach einer Latenzzeit von in der Regel 15 Minuten und hält 5 bis 6 Stunden an. Der erste Gipfel wird im Mittel nach 90 Minuten erreicht, dabei steigt die Temperatur um $1,5^{\circ}$ bis $2,6^{\circ}$. Der zweite Gipfel stellt sich nach 2 1/2 bis 3 1/2 Stunden ein mit Temperatursteigerungen von $2,0^{\circ}$ bis $2,7^{\circ}$. Das erste, sehr zuverlässige und empfindliche Anzeichen des einsetzenden Fiebers ist der Abfall der Ohrtemperatur, der stets unmittelbar vor dem Ansteigen der Rectaltemperatur festzustellen ist. Die Ohrtemperatur sinkt fast immer um 6° bis 8° , in einzelnen Fällen bis zu 10° . Die Erklärung für diesen Vorgang ist in der peripheren Vasokonstriktion zu sehen, die sich als einer der Regulationsmechanismen zu Beginn des Fiebers einstellt.

23 Tieren wurde bei stündlicher Entnahme bis zu 4 Stunden nach Versuchsbeginn Blut entnommen, 6 Tieren wurden darüberhinaus bis zur 8. Stunde Blutentnahmen gemacht, ebenfalls stündlich. Alle Tiere wiesen eine deutliche Steigerung von Glukose und Laktat auf, deren Ausmaß in Tabelle II (Figur 1) zu sehen ist. Der Glukosewert erreicht sein Maximum nach 4 Stunden, der Milchsäurewert dagegen erst nach 5 Stunden.

T a b e l l e II

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS γ/ml</u>
0	84,6 ($\pm 1,2$)	9,9 ($\pm 1,1$)
1	- 3,1 ($\pm 1,8$)	+ 1,8 ($\pm 0,6$)
2	+ 6,6 ($\pm 3,1$) (s)	+ 2,8 ($\pm 1,0$)
3	+ 19,7 ($\pm 3,9$) (s)	+ 8,4 ($\pm 2,5$) (s)
4	+ 24,8 ($\pm 3,4$)	+ 11,0 ($\pm 1,4$)
5	+ 8,5 ($\pm 4,8$) (s)	+ 12,1 ($\pm 5,3$)
7	+ 10,9 ($\pm 4,3$)	+ 6,1 ($\pm 4,6$)
8	+ 10,7 ($\pm 5,5$)	+ 5,1 ($\pm 2,6$)

Die Veränderungen von Glukose und Laktat bei
23 Tieren im Pyrogenfieber.

Besonders interessierte das Verhalten von Blutzucker und Blutmilchsäure in der ersten Stunde nach der Pyrogeninjektion. Tabelle III (Figur 2) zeigt das Ergebnis der Versuche an 6 Tieren, denen in zehnminütigem Abstand Blut entnommen wurde. Eine signifikante Steigerung des Blutzuckerspiegels setzt nach 40 Minuten ein, während man einen Anstieg des Blutmilchsäurespiegels vermißt. Im Vergleich zu Tabelle II über die Pyrogenversuche von mehreren Stunden Dauer fällt auf, daß bei der in Tabelle III dargestellten Versuchsreihe nach einer Stunde bereits ein deutlicher Glukoseanstieg stattgefunden hat. Die Erklärung dürfte in der besonderen Belastung der Kaninchen durch die in zehnminütigen Abständen vorgenommenen Blutentnahmen zu finden sein. Hier könnten die Beobachtungen von BANG (2) ihre Bestätigung finden, der den beträchtlichen Blutzuckeranstieg nach

psychischer Erregung als adrenergisch bedingt ansieht.

T a b e l l e III

<u>Min.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS γ/ml</u>
0	74,4 ($\pm 0,8$)	10,0 ($\pm 1,1$)
10	- 0,7 ($\pm 1,1$)	- 0,8 ($\pm 0,8$)
20	+ 1,2 ($\pm 1,7$)	+ 0,8 ($\pm 1,3$)
30	+ 4,0 ($\pm 1,4$)	- 1,1 ($\pm 2,2$)
40	+ 10,3 ($\pm 3,0$)(s)	+ 0,3 ($\pm 1,5$)
50	+ 15,6 ($\pm 2,8$)	- 0,1 ($\pm 1,9$)
60	+ 17,6 ($\pm 3,0$)	+ 0,6 ($\pm 1,5$)

Verhalten von Glukose und Laktat bei 6 Tieren
in der ersten Stunde nach Pyrogengabe.

EVANS und ZECKWER (8) diskutieren die durch abgetötete Bakterien hervorgerufene Hyperglykämie als Folge einer Adrenalinausschüttung. Es erscheint fraglich, ob eine adrenergisch bedingte Blutzuckersteigerung erst zwei Stunden nach Pyrogeninjektion auftritt. Deshalb wurde geprüft, ob und wie schnell Glukose und Laktat auf Applikation von kleinen Adrenalindosen in kurzen Intervallen reagieren. Zu diesem Zweck wurde 9 Tieren in 15-minutigem Abstand 4 x 1 γ /kg Adrenalin gegeben. Die Rectaltemperatur zeigte bei dieser Versuchsreihe keine Veränderungen.

T a b e l l e IV

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS γ/ml</u>
0	76,8 ($\pm 1,8$)	6,8 ($\pm 0,9$)
1/2	+ 16,1 ($\pm 4,8$) (s)	+ 2,1 ($\pm 0,9$)
1	+ 23,6 ($\pm 7,8$)	+ 3,2 ($\pm 1,7$)
2	+ 30,9 ($\pm 8,6$)	+ 0,9 ($\pm 1,1$)
4	+ 39,7 ($\pm 7,1$)	+ 2,3 ($\pm 1,7$)

Glukose und Laktat unter Einfluß von 4 x 1 γ /kg Adrenalin in 15-minutigem Abstand bei 9 Tieren.(Figur 3)

Von besonderem Interesse waren bei den Versuchen mit

Adrenalin die Blutwerte 1/2 Stunde nach Versuchsbeginn, um das Einsetzen der Wirkung beurteilen zu können. Der Blutzucker zeigt bereits nach einer halben Stunde einen Anstieg um 16%, nach einer Stunde um 23% und nach der 4. Stunde eine Steigerung um mehr als 50% des Ausgangswertes. Laktat erfährt ebenfalls einen Anstieg in der ersten Stunde, anschließend fällt seine Konzentration im Blut wieder ab. Annähernd gleiche Ergebnisse erhielten MOHME-LUNDHOLM (29) und HYNIE u.a. (15) in ihren Untersuchungen über Glukose und Laktat unter Adrenalininfluß. Figur 4 veranschaulicht, daß unter Einfluß von Adrenalin der Glukoseanstieg dem unter Pyrogenwirkung bei 10-minütiger Entnahme parallelgeht. Eine psychisch bedingte Adrenalinausschüttung scheint in diesem Fall eine Rolle zu spielen. Der völlig andersartige Verlauf des Blutzuckeranstiegs nach Pyrogeninjektion bei normalen Verhältnissen spricht aber dagegen, daß er allein adrenergisch bedingt sei.

Die oben beschriebenen Ergebnisse der Versuche mit Pyrogen stehen im Gegensatz zu denen einiger anderer Autoren. BICHENBERGER u.a. (7) beobachteten am Kaninchen einen schnelleren Glukoseanstieg bei gleicher Pyrogendosis. Die Hyperglykämie erreichte bei ihnen ihr Maximum bereits nach einer halben Stunde, um dann langsam wieder abzufallen. Diese Beobachtung konnte bei den hier beschriebenen Versuchen in keinem Fall gemacht werden. Die gleichen Autoren stellen fest, daß die Hyperglykämie dem Fieber vorausseile. Aus den Tabellen II und III ist zu ersehen, daß ein deutlicher Anstieg des Blutzuckerspiegels erst nach 40 Minuten bei 10-minütiger Blutentnahme und nach 2 Stunden bei stündlicher Entnahme stattgefunden hat. Das Fieber hingegen trat bei allen Versuchen im Mittel schon nach 15 Minuten auf.

Auch KUN und MILLER (24) berichteten über eine Glukosesteigerung auf 160 bis 220 mg% nach einer halben Stunde und eine Laktaterhöhung auf 120 bis 240 mg% nach 2 Stunden.

Diese Autoren verwendeten allerdings kein Pyrogen, sondern Salmonellen-Endotoxin in einer Dosis von 20 bis 50 mg/kg (DL 50 mg/kg!)

Hingewiesen sei auch auf die Arbeit von MENTEN und MANNING (27), die Kaninchen abgetötete Bakterien (*B. enteritidis paratyphi B*) injizierten und sofortigen Blutzuckeranstieg von normal 88 bis 115 mg% auf 235 bis 250 mg% beobachteten. Diese Werte sind jedoch kaum mit den hier beschriebenen Ergebnissen zu vergleichen, da diese Autoren so hohe Dosen applizierten, daß die Tiere nach 4 Stunden eingingen.

DELAFIELD (6) berichtete über Blutzuckersteigerungen nur bei Injektionen von abgetöteten grampositiven Bakterien, während er bei gramnegativen keine Hyperglykämie beobachten konnte.

In diesem Zusammenhang sei noch auf das Problem der Toleranz gegen Pyrogen nach wiederholten Injektionen hingewiesen, auf das erstmals BEESON (3) aufmerksam machte. Er sah an Kaninchen bei täglicher Injektion von 1 bis 3 ml Vakzine aus Kulturen von *E. typhosa*, *S. marcescens* und *P. aeruginosa* vom 4. Tag an eine Abnahme des Fiebers an Dauer und Höhe, schließlich während der 2. Woche eine Reduktion auf ein sog. "Minimalfieber". Nach Absetzen der täglichen Injektionen ging die Toleranz im Laufe von 3 Wochen wieder verloren. Diese Toleranzentwicklung wird von anderen Autoren (1, 7, 16, 31) bestätigt. EICHENBERGER u.a. (7) weisen allerdings daraufhin, daß die Pyrogengewöhnung bei Kaninchen nur ganz gering sei, und sich selbst bei täglichen Injektionen keine totale Toleranz entwickle. Diese Beobachtungen werden in der vorliegenden Arbeit bestätigt, da bei allen Versuchen keine Toleranz gegen Pyrogen festgestellt werden konnte; wahrscheinlich deshalb, weil Pyrogeninjektionen beim gleichen Versuchstier nur im Abstand von mehreren Tagen vorgenommen wurden.

3. Fieberauslösung durch Antigen-Antikörperreaktion

Das von HALL und ATKINS (12) nach Injektion von Alt-Tuberkulin bei BCG-immunisierten Kaninchen beobachtete Fieber hat den gleichen Entstehungsmodus wie das Pyrogenfieber. (33) Allerdings erzeugen Tuberkulininjektionen bei Normaltieren ebenfalls Fieber, aber erst bei Anwendung mehrfach höherer Dosen als bei BCG-immunisierten Versuchstieren notwendig sind. Das durch Tuberkulin ausgelöste Fieber wird daher als eine spezifische Eigenschaft dieses Immunsystems bezeichnet (12).

13 Kaninchen, die 4 bis 8 Wochen vorher mit BCG-Impfstoff intracutan immunisiert worden waren, bekamen Alt-Tuberkulin "KOCH" intravenös injiziert. Bei allen Tieren war die BCG-Impfung einwandfrei angegangen, was an der kutanen Tuberkelbildung - zum Teil mit Ulzerationen - sichtbar war. 2 Tiere erhielten eine Dosis von 100 E., 1 Tier eine von 250 E., 6 Tiere eine von 500 E. und 4 Tiere eine von 1000 E. Die Rectaltemperaturen zeigten unabhängig von den applizierten Dosen in 5 Fällen keine Änderung. In 8 Fällen traten leichte, monophasische Temperaturerhöhungen zwischen $0,3^{\circ}$ und $1,2^{\circ}$ auf, die frühestens eine Stunde nach Tuberkulininjektion einsetzten.

Diese Ergebnisse stehen in gewissem Gegensatz zu den Beobachtungen von HALL und ATKINS (12), die nach Injektion von 1000 mg Alt-Tuberkulin eine biphasische Fieberkurve gesehen haben. In Bezug auf die geringere Höhe des entstandenen Fiebers und die wesentlich längere Latenzzeit gleichen sich die Ergebnisse.

Die Werte von Blutzucker und Blutmilchsäure zeigt Tabelle V (Figur 5). Die Änderungen der untersuchten Substrate weisen keine Abhängigkeit von der Menge der verabreichten Einheiten an Alt-Tuberkulin auf. Man erkennt einen mäßigen

Anstieg des Blutzuckers, für Laktat sind die Veränderungen nicht signifikant.

T a b e l l e V

<u>std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS %/ml</u>
0	75,5 ($\pm 1,8$)	7,4 ($\pm 0,9$)
1	- 3,9 ($\pm 2,1$)	- 1,1 ($\pm 0,8$)
2	- 2,8 ($\pm 2,9$)	+ 3,8 ($\pm 2,5$)
4	+ 14,1 ($\pm 2,9$) (s)	+ 2,8 ($\pm 1,5$)

Die Änderungen von Glukose und Laktat
an 13 Tieren nach Tuberkulininjektion

4. Temperatursteigerung durch Erhöhung des Intermediärstoffwechsels

Bei der durch 2,4-Dinitrophenol (DNP) bewirkten Temperatursteigerung handelt es sich um eine endogene Wärmebelastung des Organismus aus dem Intermediärstoffwechsel, die nicht vollständig kompensiert werden kann und deshalb zu einem Wärmestau führt. In der Atmungskette wird (s. KARLSON 20) aus ADP und anorganischem Phosphat ATP gebildet. DNP ist ein Stoff, der in der Lage ist, die Bildung von ATP zu hemmen, ohne den Elektronentransport in der Atmungskette zu unterbrechen. Man nennt das Entkopplung der Atmungskettenphosphorylierung. Der Organismus muß seinen Stoffwechsel und damit zwangsläufig die Wärmeproduktion erhöhen, um die durch DNP bedingte Entkopplung auszugleichen und eine genügende Menge an energiereichen Phosphaten bereitzustellen.

Versuche mit DNP wurden an 13 Versuchstieren durchgeführt. Sie bekamen im Mittel 15 Minuten nach Injektion von 5 mg/kg DNP ein monophasisches Fieber mit Temperatursteigerungen zwischen $0,9^{\circ}$ und $1,8^{\circ}$, mit Ausnahme eines Tieres, bei dem kein Temperaturanstieg zu sehen war. In 9 Fällen war nach 5 Stunden die Ausgangstemperatur wieder erreicht, in 2 Fällen war zu diesem Zeitpunkt erst ein beginnender

Fieberabfall festzustellen. Das Verhalten von Blutzucker und Blutmilchsäure zeigt Tabelle VI (Figur 6):

T a b e l l e VI

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS A/ml</u>
0	81,8 ($\pm 1,7$)	10,3 ($\pm 2,1$)
1	+ 0,4 ($\pm 2,6$)	+ 0,5 ($\pm 1,4$)
2	+ 7,4 ($\pm 5,5$)	+ 1,9 ($\pm 1,7$)
4	+ 9,8 ($\pm 6,1$)	+ 4,1 ($\pm 2,5$)

Die Änderungen von Glukose und Laktat bei
13 Tieren unter Einfluß von 5 mg/kg DNP

Man erkennt einen leichten Anstieg der Werte, der allerdings sowohl für Glukose als auch für Laktat nicht signifikant ist. TAINTER und CUTTING (34) berichteten früher über ähnliche Versuche, sie beobachteten bei einer Dosis von 15 mg/kg DNP einen Temperaturanstieg von $2,0^{\circ}$ bis $5,0^{\circ}$. Dieser stärkere Temperaturanstieg wurde sicherlich durch die dreifach höhere Dosis in ihren Versuchen verursacht.

5. Temperaturanstieg durch exogene Überwärmung

Bei der Temperaturerhöhung durch exogene Überwärmung wird das Reglerniveau des Temperaturzentrums nicht verändert (32). Es ist bei normaler Einstellung maximal belastet, aber nicht mehr in der Lage, durch Gegenregulation die Körpertemperatur auf der Norm zu halten.

11 Kaninchen wurden zu Überwärmungsversuchen herangezogen. Unter dem Wärmekasten reagierten sie bereits bei Umgebungstemperaturen von 35° mit starkem Anstieg der Rectaltemperatur um $1,5^{\circ}$ bis $2,5^{\circ}$. Nach 3 Stunden Versuchsdauer wurde der Kasten entfernt, bei dann wieder herrschender normaler Raumwärme hatte die Rectaltemperatur der Tiere innerhalb einer Stunde den Ausgangswert wieder erreicht. Unter dem Einfluß der Überwärmung hechelten die Tiere heftig.

abelle VII (Figur 7) zeigt die Änderungen bei Glukose und Laktat:

T a b e l l e VII

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS X/ml</u>
0	85,9 ($\pm 2,1$)	8,4 ($\pm 1,1$)
1	+ 1,3 ($\pm 1,6$)	- 2,3 ($\pm 0,8$)
2	+ 0,7 ($\pm 2,6$)	- 2,4 ($\pm 0,7$)
4	+ 2,7 ($\pm 2,8$)	- 3,5 ($\pm 1,3$)

Verhalten von Glukose und Laktat unter exogener Überwärmung von 35° bei 11 Tieren

Auch bei diesen Versuchen sind keine signifikanten Veränderungen der Glukosewerte festzustellen. Der Milchsäurepiegel allerdings liegt für die Dauer des Versuchs signifikant unter dem Ausgangswertes. Dies deutet daraufhin, daß unter Einfluß des starken Hechelns die Sauerstoffsättigung so gut ist, um eine Senkung des Milchsäuregehaltes im Blut herbeizuführen.

KANTER (18) und KANTER und KUBINSKI (19) haben bei ähnlichen Versuchen andere Beobachtungen gemacht. Sie setzten Hunde für 4 Stunden einer Umgebungstemperatur von 40° bis 50° und einer Luftfeuchtigkeit unter 20% aus und sahen einen Abfall des Blutzuckers um 16% bis 22%. Die Autoren erklären den Glukoseabfall mit der vermehrten Muskelarbeit, die die Hunde beim angestregten Hecheln leisten müssen. Das Hecheln ist für Hunde die einzige Möglichkeit der Wärmeabgabe, da sie keine Schweißdrüsen am Körper haben. Annähernd gleiche Verhältnisse liegen aber auch beim Kaninchen vor, das ebenfalls nur über einige rudimentäre Schweißdrüsen am Körper verfügt. Trotz intensiven Hechelns konnten die Kaninchen bei den oben beschriebenen Versuchen ihre Glukosewerte konstant halten.

6. Fieberauslösung durch endogenes Pyrogen

GRANT und WHALEN (10) schreiben die Unterhaltung des Fiebers einem körpereigenen Faktor zu, den sie endogenes Pyrogen (EP) nannten. Dieses EP ist im Serum fiebernder Tiere in maximaler Menge 2 Stunden nach Injektion des fieberauslösenden Stoffes nachweisbar (31). JANKOWSKY (16) schreibt bakteriellen Endotoxinen, Influenzaviren, Strepto- und Staphylokokkeninfektionen die Fähigkeit zu, in fiebernden Tieren die Bildung von EP auszulösen. Im DNP-Fieber bildet der Organismus kein EP (15).

24 Tieren im Pyrogenfieber wurde 2 1/2 Stunden nach Versuchsbeginn durch Herzpunktion Blut entnommen. 10 ml des daraus gewonnenen Serums wurden sofort nach Abzentrifugieren anderen Tieren intravenös injiziert. Bei allen diesen Tieren war eine Temperaturerhöhung zu sehen. Es handelte sich dabei immer um ein monophasisches Fieber mit kurzer Latenzzeit von nicht mehr als 5 Minuten. Temperaturanstiege von maximal 2,0° wurden gemessen. Auch die Dauer des EP-Fiebers ist gegenüber dem Pyrogenfieber verkürzt, die Tiere sind bereits nach 2 bis 2 1/2 Stunden wieder fieberfrei. Diese Beobachtungen über den Verlauf des EP-Fiebers stimmen mit denen von HAAN und SCHMIDT (11), HALL und ATKINS (12) und JANKOWSKY (16) überein.

Die Tabelle VIII (Figur 8), zusammengestellt aus 24 Einzelversuchen zeigt einen signifikanten Anstieg der Werte für Blutzucker und Blutmilchsäure, der allerdings nicht das Ausmaß der unter exogenem Pyrogeneinfluß erzielten Steigerungen hat.

T a b e l l e VIII

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS X/ml</u>
0	76,2 ($\pm 3,1$)	7,1 ($\pm 1,3$)
1	+ 1,2 ($\pm 2,8$)	+ 1,4 ($\pm 1,1$)
2	+ 8,0 ($\pm 2,6$)	+ 2,3 ($\pm 1,4$)
4	+ 17,7 ($\pm 3,3$)(s)	+ 5,0 ($\pm 2,5$)

Glukose und Laktat nach Applikation von
EP bei 24 Tieren

B: Das Verhalten von Blutzucker und Blutmilchsäure im Pyrogenfieber unter Einfluß von Pharmaka mit temperatursenkender Wirkung

In diesem Teil der Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob unabhängig von der durch verschiedene Pharmaka beeinflussten Körpertemperatur "fiebertypische" Veränderungen im Gehalt des Blutes an Glukose und Laktat erhalten bleiben. Das folgende Kapitel gibt einen Einblick in die Ergebnisse, die in mehreren Versuchsgruppen mit temperatursenkenden Pharmaka erzielt wurden. Das Fieber wurde durch Narkotika, Antipyretika sowie durch zentrale und periphere Sympathicolytica zu unterdrücken versucht.

1. Fieberbeeinflussung durch Narkotika

Mehrere Autoren (5, 13, 17, 28) haben die Wirkung von Narkotika auf den Stoffwechsel untersucht. Das ZNS wird durch Narkotika in der Reihenfolge Großhirn-Mittelhirn-Rückenmark beeinflusst. Es wäre denkbar, daß das Narkotikum die Reaktion des Temperaturregulationszentrums im Hypothalamus auf Pyrogen abändert oder aufhebt.

Um Einblick in die Eigenwirkung der Narkotika auf die untersuchten Substrate zu erhalten, wurden Glukose, Laktat und Körpertemperatur zunächst in Narkose beobachtet, in einer weiteren Versuchsreihe dann in Narkose unter Einfluß von Pyrogen.

a. Versuche mit Urethan

aa. Tiere in Urethannarkose ohne Pyrogen

5 Kaninchen bekamen von diesem Narkotikum eine Dosis von 1,5 g/kg intravenös appliziert, eine Dosis, die die Tiere in langdauernde Narkose versetzte, sodaß sie zum Teil erst nach 2 Tagen wieder völlig munter waren. Es vergingen dabei immer einige Minuten, bis Urethan voll wirksam wurde. Die Tiere legten sich dann auf die Seite und reagierten nicht mehr auf Berührung oder Kniffe. Der Muskeltonus war weitgehend herabgesetzt.

Während des Versuchs fiel die Körpertemperatur stetig ab um $0,9^{\circ}$ bis $1,2^{\circ}$, ein Effekt, der wohl durch den Einfluß des Narkotikums auf das Vasomotorenzentrum zustande kommt. Tabelle IX (Figur 9 und 10) zeigt die ermittelten Werte für Blutzucker und Blutmilchsäure:

T a b e l l e IX

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS γ/ml</u>
0	87,5 ($\pm 2,3$)	14,4 ($\pm 1,2$)
1	- 4,2 ($\pm 2,4$)	- 4,8 ($\pm 2,9$)
2	- 3,6 ($\pm 2,1$)	- 0,8 ($\pm 0,7$)
4	- 1,3 ($\pm 1,3$)	- 3,3 ($\pm 2,6$)

Verhalten von Glukose und Laktat bei 5
Tieren in Urethannarkose

Der Glukose- und Laktatspiegel liegen während der Narkose deutlich und konstant unter dem Ausgangswert. Im Gegensatz dazu beobachteten MIETKIEWSKI und NOWACZKIEWICZ (28)

bei Katzen in Urethannarkose eine Hyperglykämie. KAMAKURA u.a. (17) sahen einen Abfall der Körpertemperatur um 1° in Urethannarkose, was durch die hier gemachten Beobachtungen bestätigt werden kann.

bb. Tiere in Urethannarkose mit Pyrogen

Diese Versuche wurden an 7 Kaninchen durchgeführt. Das Pyrogenfieber wurde durch die Narkose in keinem Fall unterdrückt, wohl aber abgeschwächt. In einigen Fällen war das Fieber monophasisch.

Bei der Auswertung der Ergebnisse für Glukose und Laktat zeigte sich, daß die Tiere nicht wie in vorhergehenden Versuchsreihen annähernd gleich reagierten, sondern sich sehr unterschiedliche Situationen ergaben. Die fiebertypische Erhöhung von Glukose und Laktat wies infolge unterschiedlicher Depression des Stoffwechsels durch Urethan große Individualschwankungen in weiten Grenzen auf. Tabelle X soll das anschaulich machen:

T a b e l l e X

Stunde	0	1	2	4
Tier E	132,3	182,2	211,6	199,9
Tier 5	99,9	99,3	98,7	123,4
Tier 8	86,9	77,0	106,8	117,3

Drei Beispiele für extreme Individualschwankungen nach Injektion von Urethan und Pyrogen, BZ in mg%

Das Ergebnis der Untersuchungen des Blutzucker- und Blutmilchsäurespiegels bei 7 Tieren, die $1\frac{1}{2}$ g/kg Pyrogen injiziert bekamen, nachdem sie eine halbe Stunde vorher mit 1,5 g/kg Urethan narkotisiert worden waren, zeigt Tabelle XI (Figur 9 und 10). Man erkennt eine ausgeprägte Erhöhung des Blutzuckers, die der unter alleiniger Pyrogenwirkung annähernd identisch ist. Ein depressiver Effekt des Urethans

auf den Glukosespiegel im Pyrogenfieber scheint demnach nicht stattzufinden. Die Blutmilchsäure zeigt unter Pyrogeneinfluß in Urethannarkose keine signifikante Abweichung vom Ausgangswert.

T a b e l l e X I

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS χ/ml</u>
0	109,3 ($\pm 3,2$)	24,0 ($\pm 3,1$)
1	+ 6,9 ($\pm 6,2$)	- 4,2 ($\pm 8,1$)
2	+ 25,8 ($\pm 7,1$) (s)	+ 0,3 ($\pm 12,9$)
4	+ 33,5 ($\pm 5,9$)	+ 8,5 ($\pm 12,6$)

Das Verhalten von Glukose und Laktat bei Tieren
in Urethannarkose nach Pyrogeninjektion

b. Versuche mit Evipan

aa. Tiere in Evipannarkose ohne Pyrogen

4 Kaninchen wurden mit 0,15 g/kg Evipan narkotisiert, sie bekamen wegen der kurzen Wirkungsdauer das Narkotikum in mehreren Einzelinjektionen, die nach Wirkung dosiert wurden. In der Narkose nahmen die Tiere zwar auch Seitenlage ein, waren aber im Gegensatz zur Urethannarkose leicht erweckbar, nachdem eine gewisse Zeit nach der Evipanjektion verstrichen war. Die Tiere waren dann unruhig, wandten den Kopf schwerfällig nach allen Richtungen hin und her und versuchten sich aufzurichten, was ihnen aber nur mit den vorderen Extremitäten gelang.

Die Rectaltemperatur der Tiere sank während der Versuche um 0,3° bis 0,9°.

Die Werte für Glukose und Laktat zeigt Tabelle XII

(Figur 11 und 12). Signifikante Veränderungen von Blutzucker und Milchsäure gegenüber den Ausgangswerten sind nicht zu sehen, wenngleich der Blutzucker einen leichten Anstieg während des Versuchs andeutet.

T a b e l l e XII

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS γ/ml</u>
0	91,0 ($\pm 1,8$)	10,0 ($\pm 1,6$)
1	+ 3,3 ($\pm 10,0$)	+ 2,2 ($\pm 2,4$)
2	+ 8,2 ($\pm 9,2$)	+ 5,8 ($\pm 1,0$)
4	+ 17,7 ($\pm 10,1$)	+ 1,3 ($\pm 2,0$)

Glukose und Laktat bei 4 Tieren in Evipannarkose

Japanische Forscher (13) berichteten, daß die Serumkonzentrationen von Glukose und Laktat in Evipannarkose abfallen, was in obigem Kollektiv nur bei 2 Fällen gesehen werden kann. BRÜGGEMANN u.a. (5) berichten über eine Evipan-Luminalnarkose bei einem Pony, wobei sie einen stetigen Blutzuckerabfall und einen unmittelbar nach Einleitung der Narkose stattfindenden Milchsäureanstieg fanden, für den sie das Exzitationsstadium verantwortlich machen. Bindende Schlüsse lassen sich aus der Arbeit dieser Autoren nicht ziehen, da es sich um eine Beobachtung an nur einem Tier handelt. Die Erklärung für den Milchsäureanstieg ist sicherlich richtig, vergleicht man in der vorliegenden Arbeit Tabelle I mit Tabelle XIII, so fällt auf, daß die Ausgangswerte für Laktat bei mit Evipan narkotisierten Tieren wesentlich höher als normal liegen.

bb. Tiere in Evipannarkose mit Pyrogen

Diese Versuchsreihe wurde mit 6 Tieren durchgeführt. Es zeigt sich, daß die Evipannarkose das Fieber nicht unterdrücken, jedoch abschwächen kann. Das Fieber ist dann teils monophasisch, teils diphasisch. Tabelle XIII (Figur 11 und 12)

zeigt die Werte für Glukose und Laktat in dieser Versuchsreihe:

T a b e l l e XIII

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS x/ml</u>
0	101,2 ($\pm$ 3,2)	23,9 ($\pm$ 1,4)
1	- 2,6 ($\pm$ 7,2)	+ 3,3 ($\pm$ 2,9)
2	+ 12,6 ($\pm$ 11,6)	+ 5,3 ($\pm$ 7,5)
4	+ 13,2 ($\pm$ 11,0)	+ 1,3 ($\pm$ 8,6)

Glukose und Laktat in Evipannarkose unter
Einfluß von Pyrogen

Signifikante Änderungen der Glukose gegenüber den Kontrollversuchen mit Evipan allein sind unter Pyrogeneinfluß nicht aufgetreten, sodaß man daraus schließen kann, daß Evipan in der Lage ist, die pyrogentypischen Blutzuckeränderungen auszuschalten. Das Verhalten der Milchsäure in dieser Versuchsreihe gleicht völlig dem der Kontrolleexperimente in Evipannarkose allein, sodaß auch hier die typische Wirkung von Pyrogen ausgeschaltet ist.

Die Narkoseversuche lassen also im Ganzen betrachtet den Schluß zu, daß das Evipan möglicherweise keine ausgesprochene Wirkung auf das Temperaturzentrum hat, dagegen in der Lage ist, die für Pyrogen typischen Stoffwechseländerungen auszuschalten. Dem Urethan kann eine solche Wirkung nicht zugesprochen werden.

2. Fieberbeeinflussung durch Antipyretika

Die temperatursenkende Wirkung des Amidopyrins beruht nach MÖLLER (30) auf gesteigerter Wärmeabgabe, wobei sein Angriffspunkt im Hypothalamus zu suchen ist. Amidopyrin vermag den Zustand des auf ein höheres Niveau eingestellten

Temperaturzentrums so zu verändern, daß es wieder normal regulieren kann. Am normal regelnden Zentrum soll Amidopyrin wirkungslos sein.

Es wurden 3 Versuchsgruppen gebildet:

- a. Applikation von Amidopyrin allein.
- b. Applikation von Pyrogen und Verabreichung von Amidopyrin eine Stunde später.
- c. Vorgabe von Amidopyrin in unterschiedlichen Abständen zur Pyrogeninjektion.

a. Applikation von Amidopyrin allein.

5 Tieren wurde je 0,1 g/kg intravenös injiziert. Bei allen Tieren war im Laufe des Versuchs ein Abfall der Rectaltemperatur um 0,5° bis 1,0° zu sehen, entgegen der oben gemachten Feststellung. Dieser Temperaturrückgang war meist nach 2 1/2 Stunden wieder ausgeglichen, nur bei wenigen Tieren hielt er noch länger an.

Tabelle XIV (Figur 13 und 14) zeigt das Verhalten von Glukose und Laktat bei diesen Versuchen. Man erkennt einen signifikanten Anstieg der Glukose nach 4 Stunden. Die Erhöhung der Milchsäure nach der ersten Stunde wird vorge-
täuscht durch einige, aus dem Gesamtkollektiv herausfallende Werte bei solchen Tieren, die nach der Amidopyrininjektion Krämpfe bekamen, wodurch extrem hohe Milchsäurekonzentrationen entstanden.

T a b e l l e XIV

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS g/ml</u>
0	78,9 ($\pm 1,9$)	6,2 ($\pm 1,2$)
1	- 1,7 ($\pm 6,2$)	+12,3 ($\pm 6,2$)
2	+ 0,8 ($\pm 8,8$)	+ 3,3 ($\pm 1,5$)
4	+ 12,7 ($\pm 1,6$) (s)	+ 4,1 ($\pm 0,6$)

Glukose und Laktat nach Amidopyrin. 5 Tiere

b. Applikation von Pyrogen und Verabreichung von Amidopyrin eine Stunde später.

Diese Versuchsreihe wurde mit 19 Tieren durchgeführt. Bei Versuchsbeginn bekamen die Kaninchen Pyrogen injiziert, eine Stunde später Amidopyrin in einer Dosis von 0,05 g/kg, in 4 Fällen 0,1 g/kg. 15 Minuten nach Injektion des Antipyretikums begann die Rectaltemperatur der Tiere zu sinken und nach einer weiteren Stunde oder spätestens anderthalb Stunden waren die Tiere fieberfrei. In 6 Fällen sank die Rectaltemperatur sogar noch unter den Ausgangswert. Lediglich in 2 Fällen zeigte Amidopyrin nur geringe Wirkung, da ein weiterer Temperaturanstieg nach der Amidopyringabe zwar nicht stattfand, die Kaninchen jedoch ein leichtes Fieber von 1,0° bis 1,2° Höhe über dem Ausgangswert behielten.

Besonderer Erwähnung bedarf das Verhalten der Ohrtemperatur bei diesen Versuchen. Kurz nach Injektion von Pyrogen war sie, als Reaktion auf das sich entwickelnde Fieber, abgesunken, um unmittelbar nach Applikation von Amidopyrin wieder auf die Höhe anzusteigen, die sie unter normalen Verhältnissen vor der Pyrogengabe innehatte.

Die Veränderungen von Blutzucker und Milchsäure bei diesen Versuchen zeigt Tabelle XV (Figur 13 und 14):

T a b e l l e X V

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS X/ml</u>
0	79,8 ($\pm 2,2$)	12,0 ($\pm 1,7$)
1	- 10,4 ($\pm 3,4$)	+ 7,6 ($\pm 3,1$) (s)
2	+ 21,4 ($\pm 5,6$) (s)	+ 9,7 ($\pm 2,9$)
4	+ 55,5 ($\pm 7,9$) (s)	+ 25,3 ($\pm 4,2$) (s)

Glukose und Laktat bei 19 Tieren. Applikation von Pyrogen und Amidopyrin.

Man erkennt, daß die beiden untersuchten Substrate

einen deutlichen Anstieg aufweisen, obwohl es mit Ausnahme von lediglich 2 Fällen gelang, das Pyrogenfieber vollständig zu unterdrücken. Vergleicht man die Werte in den Tabellen II und XIV mit denen in Tabelle XV, so scheint es, als würden sich die Einflüsse von Pyrogen und Amidopyrin auf den Stoffwechsel der Tiere addieren. Ein Abfall der untersuchten Substrate nach Rückgang des Fiebers war nicht festzustellen.

c. Vorgabe von Amidopyrin in unterschiedlichen Abständen zur Pyrogeninjektion.

Experimente in dieser Anordnung wurden an 31 Tieren durchgeführt. Das Verhalten der Rectaltemperaturen war sehr unterschiedlich, je nachdem, in welcher Dosis und zu welchem Zeitpunkt Amidopyrin und Pyrogen injiziert wurden.

Wurde den Tieren eine Stunde vor der Pyrogeninjektion oder gleichzeitig mit ihr Amidopyrin gegeben in einer Dosis von 0,1 g/kg, außerdem eine Stunde nach Pyrogengabe nochmals die halbe Dosis an Amidopyrin, so gelang es in allen 10 Fällen, die Fieberentwicklung bei den Tieren zu verhindern.

Ein monophasisches Fieber bekamen 9 Tiere, denen eine Stunde vor Pyrogengabe lediglich 0,1 g/kg Amidopyrin injiziert worden war und 7 Tiere, denen die gleiche Menge Amidopyrin zum Zeitpunkt der Pyrogeninjektion gegeben worden war. In diesen Fällen wurde nach der Pyrogeninjektion kein Amidopyrin mehr gegeben.

Ein biphasisches Fieber entwickelte sich in 3 Fällen, die eine Stunde vor Pyrogengabe 0,1 g/kg Amidopyrin bekamen und in je einem Fall, wo diese Dosis 2 bzw. 3 Stunden vorher verabreicht worden war. Nochmalige Amidopyringaben erfolgten auch bei diesen Versuchen nicht.

Zusammengefaßt gelang es also nur in den Experimenten die Fieberentwicklung zu verhindern, in denen vor und nach der Pyrogengabe Amidopyrin appliziert worden war.

Bei 16 Tieren wurden Blutzucker und Blutmilchsäure zur üblichen Zeit bestimmt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle XVI (Figur 13 und 14):

T a b e l l e XVI

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS %/ml</u>
0	78,8 ($\pm 1,9$)	15,1 ($\pm 2,4$)
1	+ 10,5 ($\pm 8,0$)	+ 7,9 ($\pm 5,2$)
2	- 5,5 ($\pm 3,8$)	+ 6,3 ($\pm 3,5$)
4	+ 25,8 ($\pm 4,6$) (s)	+ 16,9 ($\pm 2,6$) (s)

Glukose und Laktat bei 16 Tieren. Applikation von Amidopyrin und Pyrogen.

Auch bei diesen Versuchen sieht man einen Anstieg beider Substrate, der jedoch nicht so ausgeprägt ist, wie bei den in Tabelle XV dargestellten Versuchen. Die geringe Steigerung des Glukosespiegels nach einer Stunde dürfte der Eigenwirkung des Amidopyrins entsprechen, ein endgültiger Anstieg des Blutzuckers erfolgt erst nach 2 Stunden.

3. Fieberbeeinflussung durch Reserpin

Reserpin hat pharmakologisch 2 Angriffspunkte, zentral und peripher. Zentral wirkt es depressiv auf den Hypothalamus (25,35), peripher hebt es am Ende der postganglionären sympathischen Nervenfasern die Speicherrfähigkeit für Noradrenalin auf (25) und vermindert dadurch den Sympathicotonus. Haupteffekt dieser Wirkung ist eine Blutdrucksenkung. KRONEBERG und SCHÜMANN (23) wiesen außerdem daraufhin,

daß Reserpin in einer Dosis von 1 mg/kg den Adrenalingehalt des NNM fast auf Null herabsetzt. Es wäre also denkbar, daß Reserpin durch seine zentrale Wirkung einerseits den Effekt von Pyrogen auf den Hypothalamus bremst, andererseits durch seine adrenalinentspeichernde Wirkung auf das NNM eine pyrogenbedingte Hyperglykämie verhindert, falls diese, wie von EVANS und ZECKWER (8) diskutiert wird, durch Adrenalinausschüttung bedingt sein sollte.

Mehrere Autoren haben über die Wirkung von Reserpin auf die normale Körpertemperatur (9, 22, 35) und den Glukosegehalt des Blutes bei Tieren (21, 26) berichtet. KRONEBERG und KURBJUWEIT (22) und GÖING (9) untersuchten den Einfluß des Reserpins auf die Körpertemperatur fiebernder Kaninchen.

Von Interesse in dieser Versuchsreihe war vor allem die Wirkung von Reserpin auf den Stoffwechsel von Kaninchen im Pyrogenfieber. Den Versuchstieren wurde an 3 aufeinanderfolgenden Tagen insgesamt 5 mg/kg Reserpin i.v. injiziert. Die Tiere wurden antriebsarm, verweigerten die Nahrung und verloren an Gewicht. Sie hatten am 3. Tag einen Blutzucker von 92,9 mg% und eine Blutmilchsäure von 8,6 γ/ml, zeigten also keinen Unterschied gegenüber normalen Tieren. Die Rectaltemperatur lag in einem extremen Fall bei 29°, sonst zwischen 36,5° und 38,3°, also im Mittel um 1,5° unter der der Normaltiere.

10 Tiere erhielten Pyrogen, dabei gelang es lediglich in 3 Fällen, das Fieber zu unterdrücken. 7 Tiere bekamen ein abgeschwächtes Fieber, bei dem der erste Gipfel nur angedeutet war.

Die Werte für Glukose und Laktat sind Tabelle XVII (Figur 15) zu entnehmen. Man erkennt einen deutlichen Anstieg des Blutzuckers, der allerdings nicht so ausgeprägt

ist, wie bei Kaninchen, die Pyrogen allein bekommen hatten. Der Anstieg der Milchsäure entspricht annähernd dem bei Kaninchen unter Pyrogeneinfluß.

T a b e l l e XVII

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS χ/ml</u>
0	92,9 ($\pm 2,4$)	8,6 ($\pm 1,5$)
1	+ 1,0 ($\pm 2,1$)	+ 1,3 ($\pm 0,7$)
2	+ 18,4 ($\pm 5,9$)(s)	+ 5,7 ($\pm 2,4$)
4	+ 14,6 ($\pm 2,7$)	+ 11,5 ($\pm 5,7$)

Glukose und Laktat bei 10 Tieren unter Einfluß von Reserpin und Pyrogen.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen von GÖING (9), der bei einer Dosis von 3 mg/kg Reserpin an 3 aufeinanderfolgenden Tagen eine Unterdrückung des Pyrogenfiebers sah, und denen von KRONEBERG und KURBJUWEIT (22), die dieselbe Beobachtung machten. USINGER (35) sah bei Mäusen einen Abfall der Rectaltemperatur nach Reserpin um etwa 2° , was durch diese Versuchsreihe bestätigt werden kann. KIERSZ u.a. (21) sowie KUSCHKE und FRANTZ (36) berichteten über eine Erhöhung des Blutzuckers um annähernd das Doppelte nach Reserpininjektion bei Hunden und Kaninchen. Obwohl der Blutzucker bei den hier beschriebenen Versuchen im Normbereich lag, muß dies nicht unbedingt im Widerspruch zu den oben aufgeführten Ergebnissen der genannten Autoren stehen, da bei diesen der Blutzucker unmittelbar nach Applikation des Reserpins bestimmt wurde. Zu diesem Zeitpunkt kam die adrenalinentspeichernde Wirkung gerade voll zur Geltung, während bei den hier beschriebenen Versuchen nach zweitägiger Vorbehandlung mit Reserpin dieser Effekt bereits ausgeschaltet gewesen sein dürfte.

Die Tatsache, daß die Tiere unter Reserpineinfluß trotzdem auf Pyrogen mit einem deutlichen Anstieg von Glukose und Laktat reagiert haben, ist ein weiterer Anhalts-

punkt dafür, daß die Blutzuckersteigerung nach Pyrogengabe nicht nur eine Folge pyrogenbedingter Adrenalinausschüttung sein kann. Es wäre möglich, daß der Glukoseanstieg vorwiegend zentral bewirkt wird und eine Folge des oben beschriebenen Gegenregulationsmechanismus ist, der vom Temperaturregulationszentrum unter Pyrogeneinfluß in Gang gesetzt wird. Die geringere Blutzuckersteigerung von Tieren, die Pyrogen und Reserpin bekamen, gegenüber solchen, die Pyrogen allein bekamen, könnte damit erklärt werden, daß der depressive Effekt des Reserpins auf das Temperaturzentrum sich auch auf die von ihm ausgelösten Gegenregulationsmechanismen auswirkt.

4. Fieberbeeinflussung durch Guanethidin

Der Angriffspunkt des Guanethidins als Sympathicoliticum ist peripher. Es hebt ebenso wie Reserpin am Ende der postganglionären sympathischen Faser das Speichervermögen für Noradrenalin auf und verhindert außerdem noch die Abgabe des dort bereits gespeicherten Noradrenalins (25). Durch diese Wirkungsweise setzt auch Guanethidin den Sympathicotonus herab und findet deshalb in der Klinik als blutdrucksenkendes Mittel verbreitete Anwendung.

Das Guanethidin wurde den Tieren mithilfe einer Schlundsonde verabreicht und zwar an 3 aufeinanderfolgenden Tagen in einer Dosis von je 5 mg/kg. Auch bei diesen Versuchen war die Körpertemperatur der Tiere um etwa 1,5° unternormal, der Blutzucker lag im Normbereich, die Milchsäure wies bei Versuchsbeginn am 3. Tag in 7 Fällen auffällig hohe Werte von im Mittel 25,6 γ/ml auf. In 3 Fällen lag auch der Milchsäurespiegel auf normaler Höhe.

7 Tiere bekamen Pyrogen appliziert. In einem Fall gelang es, das Fieber ganz zu unterdrücken, die übrigen 6 Kaninchen bekamen ein abgeschwächtes, monophasisches Fieber.

Die Veränderungen von Glukose und Laktat zeigt Tabelle XVIII (Figur 16):

T a b e l l e XVIII

<u>Std.</u>	<u>BZ mg%</u>	<u>MS %/ml</u>
0	72,3 ($\pm 2,7$)	25,6 ($\pm 3,6$)
1	- 13,7 ($\pm 5,1$)	- 7,1 ($\pm 3,2$)
2	+ 3,3 ($\pm 4,6$) (s)	- 12,4 ($\pm 3,1$)
4	+ 30,6 ($\pm 6,3$) (s)	- 0,2 ($\pm 3,3$) (s)

Glukose und Laktat bei 7 Tieren unter
Einfluß von Guanethidin und Pyrogen.

Sowohl Blutzucker als auch Milchsäure zeigen bei diesen Versuchen einen signifikanten Anstieg.

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit dem oben Gesagten über die Wirkungsweise des Guanethidins. Da die Erregungsübertragung an den postganglionären sympathischen Fasern blockiert ist, eine Adrenalinentspeicherung des NNM durch Guanethidin nicht stattfindet, dieses auch keine zentrale Wirkung hat, können die Veränderungen im Blutzuckerspiegel denen von Tieren im Pyrogenfieber entsprechen. Tabelle XVIII zeigt, daß diese Hypothese durch die durchgeführten Versuche bestätigt wird.

C: Untersuchungen über einen Zusammenhang zwischen Fieberhöhe und Stoffwechselsteigerung

Abschließend soll noch die Frage beantwortet werden, ob eine Korrelation zwischen der Höhe des Fiebers und den Steigerungen im Glukose- und Laktatspiegel besteht. Es wurden daher 5 charakteristische Kurven einiger Versuchsgruppen fiebernder Kaninchen planimetriert. Figur 17 zeigt die Fieberzeitfläche jeder Versuchsgruppe, verglichen mit der prozentualen Steigerung der untersuchten Substrate. Ein Vergleich der durch Pyrogen und Tuberkulin, sowie der durch DNP und exogene Überwärmung ausgelösten Hyperthermie zeigt, daß solche Zusammenhänge nicht bestehen und die Vorgänge unabhängig voneinander abzulaufen scheinen.

IV Zusammenfassung

An Kaninchen wurden die Veränderungen des Blutzuckers und der Blutmilchsäure sowie das Verhalten der Rectaltemperatur bei verschiedenen Hyperthermieformen untersucht. Die Fieberauslösung erfolgte durch bakterielles Pyrogen, Antigen-Antikörperreaktion bei BCG-immunisierten Tieren, 2,4-Dinitrophenol, exogene Überwärmung und endogenes Pyrogen.

Weiterhin wurden Glukose, Laktat und Rectaltemperatur bei Kaninchen im Pyrogenfieber unter Beeinflussung durch Urethan, Evipan, Amidopyrin, Reserpin und Guanethidin beobachtet.

1. An Kaninchen wurden unter normalen Verhältnissen Blutzuckerwerte zwischen 70 mg% und 100 mg%, Blutmilchsäurewerte zwischen 4 γ/ml und 24 γ/ml und eine Körpertemperatur zwischen 38,0° und 39,1° festgestellt.

2. Nach Injektion von 1 γ/kg Pyrogen bekamen die Tiere nach einer Latenzzeit von 15 Minuten ein biphasisches Fieber, das 5 bis 6 Stunden anhielt und Temperatursteigerungen bis zu 2,7° aufwies. Glukose und Laktat stiegen deutlich an, das Maximum des Anstiegs zeigte sich bei Glukose nach 4 Stunden, bei Laktat nach 5 Stunden. Der Anstieg des Blutzuckers scheint nicht allein adrenergisch bedingt zu sein, da er nach Injektion von Adrenalin bei Normaltieren bedeutend rascher und ausgiebiger erfolgte.

3. Tuberkulininjektionen bei BCG-immunisierten Tieren erzeugten nach einer Latenzzeit von einer Stunde ein monophasisches Fieber mit maximal 1,2° Temperaturanstieg. Es war ein mäßiger Glukoseanstieg zu beobachten, die Veränderungen im Milchsäurespiegel waren nicht signifikant.

4. 2,4-Dinitrophenol löste nach 15 Minuten Latenz ein

monophasisches Fieber von in der Regel 5 Stunden Dauer mit einer Temperaturerhöhung bis zu $1,8^{\circ}$ aus. Signifikante Änderungen von Glukose und Laktat wurden nicht beobachtet.

5. Unter exogener Überwärmung von 35° stieg die Körpertemperatur der Tiere bis zu $2,5^{\circ}$ an, der Blutzucker blieb im Normbereich, die Blutmilchsäure fiel etwas unter den Ausgangswert ab.

6. Endogenes Pyrogen verursachte nach kurzer Latenzzeit ein monophasisches Fieber von 2 bis $2\frac{1}{2}$ Stunden Dauer und einem Temperaturanstieg bis zu $2,0^{\circ}$. Glukose und Laktat stiegen dabei an, aber nicht so ausgeprägt wie im Pyrogenfieber.

7. In Urethannarkose fiel die Rectaltemperatur bis zu $1,2^{\circ}$, Glukose und Laktat lagen dabei etwas unter dem Ausgangswert. Mit Urethan in einer Dosis von $1,5\text{ g/kg}$ narkotisierte Kaninchen zeigten ein abgeschwächtes Pyrogenfieber und keinen pyrogenbedingten Milchsäureanstieg. Der Blutzuckeranstieg nach Pyrogengabe wurde durch die Urethannarkose nicht beeinflusst.

8. In Evipannarkose sank die Körpertemperatur bis zu $0,9^{\circ}$, Glukose und Laktat lagen bei 2 Tieren auf der Normalhöhe, bei 2 weiteren Tieren fielen beide Substrate ab. Evipan in einer Dosis von $0,15\text{ g/kg}$ schwächte das Pyrogenfieber ab und war in der Lage, eine nach Pyrogeninjektion eintretende Stoffwechselsteigerung zu verhindern.

9. Applikation von Amidopyrin in einer Dosis von $0,1\text{ g/kg}$ hatte eine ausgeprägte Wirkung auf den Stoffwechsel der Tiere, die sich in einem signifikanten Anstieg des Blutzuckers nach 4 Stunden äußerte. Der Milchsäuregehalt des Blutes war eine Stunde nach Versuchsbeginn bei solchen Tieren erhöht, die auf die Amidopyrininjektion Krämpfe bekamen.

Gesunde Normaltiere reagierten auf Applikation von Amidopyrin mit einem geringen Abfall der Körpertemperatur bis zu $1,0^{\circ}$, der nach 2 1/2 Stunden wieder ausgeglichen war. Wurde den Tieren eine Stunde nach Pyrogeninjektion Amidopyrin in einer Dosis von 0,05 bis 0,1 g/kg gegeben, so gelang es, das Fieber wieder zu unterdrücken, ohne daß dies auf den Stoffwechsel der Tiere Einfluß gehabt hätte; Glukose und Laktat zeigten eine ausgeprägte Steigerung, die diejenige unter Einfluß von Pyrogen allein noch übertraf. Wurde erst Amidopyrin und dann Pyrogen gegeben, so gelang es nicht, das Fieber zu unterdrücken, es wurde aber abgeschwächt. Eine vollständige Unterdrückung bei dieser Versuchsanordnung gelang nur dann, wenn zusätzlich eine Stunde nach Pyrogengabe nochmals die halbe Dosis Amidopyrin appliziert wurde. Glukose und Laktat zeigten auch bei den eben geschilderten Versuchen einen deutlichen Anstieg.

10. Dreitägige Vorbehandlung mit insgesamt 5 mg/kg Reserpin bewirkte im Mittel einen Abfall der Rectaltemperatur um $1,5^{\circ}$ und war in der Lage, das Pyrogenfieber abzuschwächen, teilweise sogar ganz zu unterdrücken. Reserpin konnte die pyrogentypische Stoffwechselsteigerung nicht verhindern. Im Hinblick auf die Wirkungsweise des Reserpins wird daraus geschlossen, daß die Blutzuckersteigerung nach Pyrogengabe nicht nur Folge einer Adrenalinausschüttung sein kann. Es wird angenommen, daß der Glukoseanstieg vorwiegend zentral bewirkt wird und eine Folge der vom Temperaturzentrum in Gang gesetzten Stoffwechselsteigerung ist.

11. Guanethidin in einer Gesamtmenge von 15 mg/kg bewirkte ebenfalls eine Senkung der Körperwärme um $1,5^{\circ}$ und verursachte abnorm hohe Milchsäurewerte von im Mittel 25 g/ml. Der Blutzucker erfuhr unter seinem Einfluß keine Veränderungen. Guanethidin ist in der Lage, das Pyrogenfieber abzuschwächen, hat aber keinen Einfluß auf den fiebertypischen Glukoseanstieg. Eine Erhöhung des Milchsäurespiegels

nach Pyrogeninjektion konnte durch Reserpin ebenfalls nicht verhindert werden.

12. Es wurde festgestellt, daß keine Korrelation zwischen der Höhe des Fiebers und den Steigerungen im Glukose- und Laktatspiegel besteht. Die Vorgänge scheinen unabhängig voneinander abzulaufen.

V L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. ATKINS, E. Pathogenesis of fever.
Physiol. Reviews 40, 580 (1960)
2. BANG, I. Über die Mechanik einiger experimenteller Hyperglykämieformen bei Kaninchen.
Biochem. Zeitschr. 58, 236 (1914)
3. BEESON, P.B. Tolerance to bacterial pyrogens.
J. Exp. Med. 86, 29 (1947)
4. - Enzymatische Bestimmung der wahren Glukose. Beilage zu "Biochemica Test Kombination Blutzucker" der Fa. Boehringer Mannheim.
5. BRÜGGEMANN, J., DREPPER, K., LANG, R. und STARK, E. Beeinflussung verschiedener Blut- und Harnbestandteile durch die Narkose bei Großtieren.
Zentralbl. Veterinärmed. 1, 427 (1954)
6. DELAFIELD, M.E. A comparison of the changes in the blood sugar ... in rabbits.
J. of Path. 35, 53 (1932)
7. EICHENBERGER, E., SCHMIDTHAUSER-KOPP, M., HURNI, H., FRISCAY, M. und WESTPHAL, O. Biologische Wirkungen eines hochgereinigten Pyrogens (Lipopolysaccharid) aus salmonella abortus equi.
Schweiz. med. Wochenschr. 1955, 1190
8. EVANS, C.L. und ZECKWER, J.T. On the nature of the hyperglycaemic response to injection of certain

killed bacteria.

Brit. J. exptl. Path. 8, 280 (1927)

9. GÖING, H. Beeinflussung der fiebererzeugenden Wirkung bakterieller Pyrogene durch Iproniacid, Reserpin und Dibenamin. Arzneimittelforschung 9, 793 (1959)

10. GRANT, R. und Latency of pyrogen fever.
 WHALEN, W.J. Am. J. of Physiology 173, 47 (1953)

11. HAAN, J. und Das Auftreten von endogenem Pyrogen beim fiebernden Kaninchen und seine Beeinflußbarkeit durch Pharmaka. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharm. 246, 33 (1963)

12. HALL, C.H. und Studies of fever after Tuberculin-injections in rabbits.
 ATKINS, E. J. exptl. Med. 109, 339 (1958)

13. HASUMURA, M. Effect of narcotics on sugar metabolism.
 Ref. Chem: Abstracts 57, 2797 a

14. HOHORST, H.J. in: Methoden der enzymatischen Analyse. Hrsg.: H.-U. Bergmeyer

15. HYNIE, S., WENKE, Zur Charakteristik der Beeinflussung
 M., und MÜHL- des Glycidmetabolismus durch Adrenomimetika.
 BACHOVA, E. Arzneimittelforschung 11, 858 (1961)

16. JANKOWSKY, J. Demonstration of endogenous pyrogen in serum during systemic tuberculin reaction in rabbits.

Nature 183, 693 (1959)

17. KAMAKURA, K., Action of ethylurethan on both body
MORIKAWA, M., temperature and gas metabolism in
MATSUDA, A. und normal and adrenalectomized rats.
SHINO, T. Ref.: Chem. Abstr. 51, 3831 b

18. KANTER, G.S. Hypoglycaemic effect of high environ-
 mental temperature on dogs.
 Am. J. Physiol. 188, 443 (1957)

19. KANTER, G.S. und Cause of hypoglycaemia in dogs
KUBINSKI, R.H. exposed to heat.
 Am. J. Physiol. 196, 619 (1959)

20. KARLSON, P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie.
 4. Aufl. 1964, Seite 168

21. KIRSZ, J., KRA- Effect of reserpine on the blood
JEWSKI, W. und sugar level.
ZMORSKI, T. Ref.: Chem. Abstr. 53, 7420 e

22. KRONEBERG, G. und Die Beeinflussung von experimentel-
KURBJUWEIT, H.G. lem Fieber durch Reserpin und Sym-
 pathicolytica am Kaninchen.
 Arzneimittelforschung 9, 556 (1959)

23. KRONEBERG, G. und Die Wirkung verschiedener Rauwolfia-
SCHÜMANN, H.J. Alkaloide auf den Adrenalingehalt der
 NNR des Kaninchens.
 Arzneimittelforschung 9, 442 (1959)

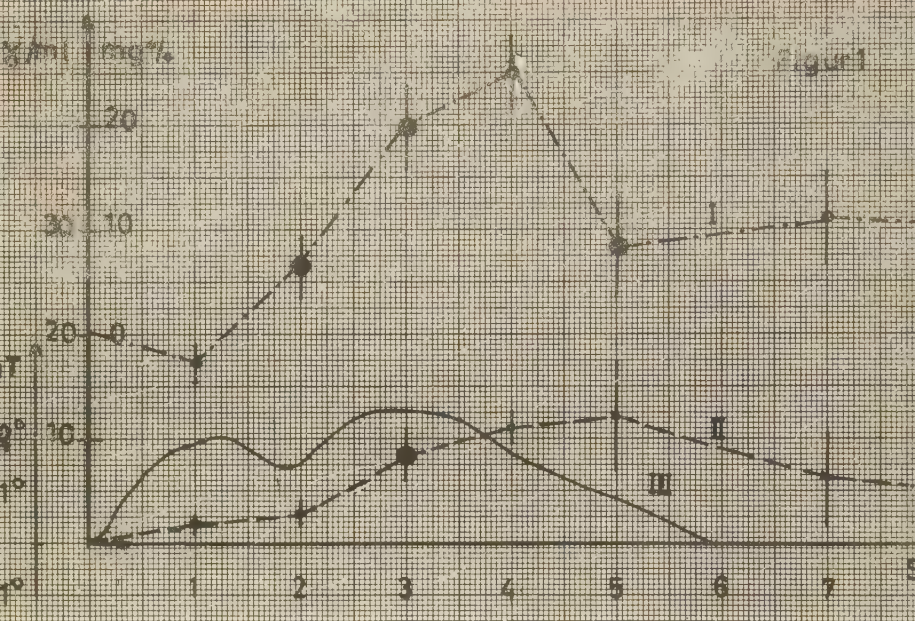
24. KUN, E. und Effect of bacterial endotoxins on
MILLER, C.P. carbohydrate metabolism of rabbits.
 Pr. Soc. Exp. Biol. N.Y. 67, 221 (1948)

25. KUSCHINSKY, G. u. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie

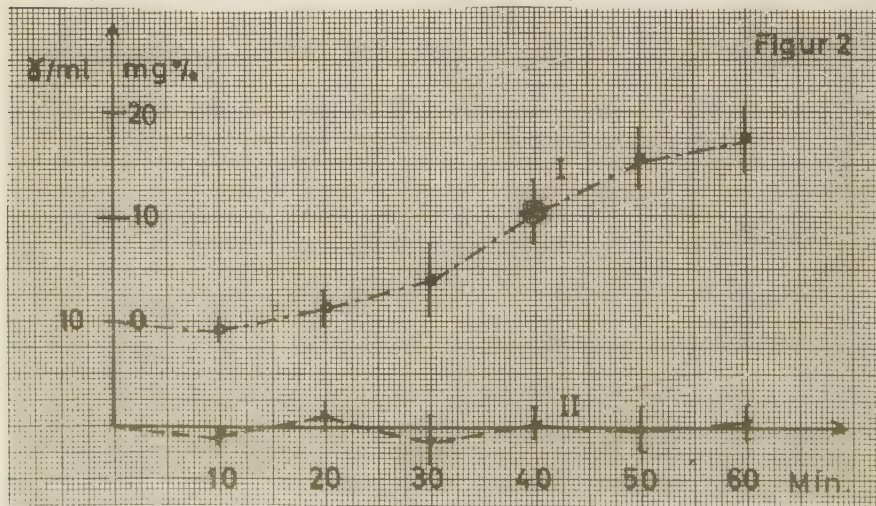
- LÜLLMANN, H. 1. Auflage 1964
26. KUSCHKE, H.J. u. Über eine hyperglykämische Wirkung
FRANTZ, J. von Reserpin.
Naunyn - Schm. Arch. 224, 269 (1955)
27. MENTEN, M.C. u. Blood sugar studies on rabbits.
MANNING, H.M. J. Med. Research 44, 675 (1923)
28. MIETKIEWSKI, E. u. The effect of hypothermia on the blood
NOWACZKIEWICZ, U. sugar level ... in cats.
Ref.: Chem. Abstr. 57, 1492 f
29. MOHME- The effect of yohimbine and adrena-
LUNDHOLM, E. line on oxygen consumption.
Acta Physiol. Scand. 35, 371 (1956)
30. MÖLLER, K.O. Pharmakologie 3. Aufl. 1958 S. 561
31. PETERSDORF, R.G. Studies on the pathogenesis of fever.
und BENETT, I.L. J. Exp. Med. 106, 293 (1957)
32. REIN, H. und Physiologie des Menschen.
SCHNEIDER, M. 14./15. Aufl. 1960 S. 228
33. STETSON, C.A. Studies on the mechanism of the
Shwartzman phenomenon.
J. Exp. Med. 101, 421 (1955)
34. TAINTER, M.L. u. Febrile, respiratory and some other
CUTTING, W.C. actions of dinitrophenol.
J. Pharm. Exp. Ther. 48, 410 (1962)
35. USINGER, W. Die Wirkung von Reserpin auf die
Temperaturregulation.
Arzneimittelforschung 12, 435 (1962)

VI

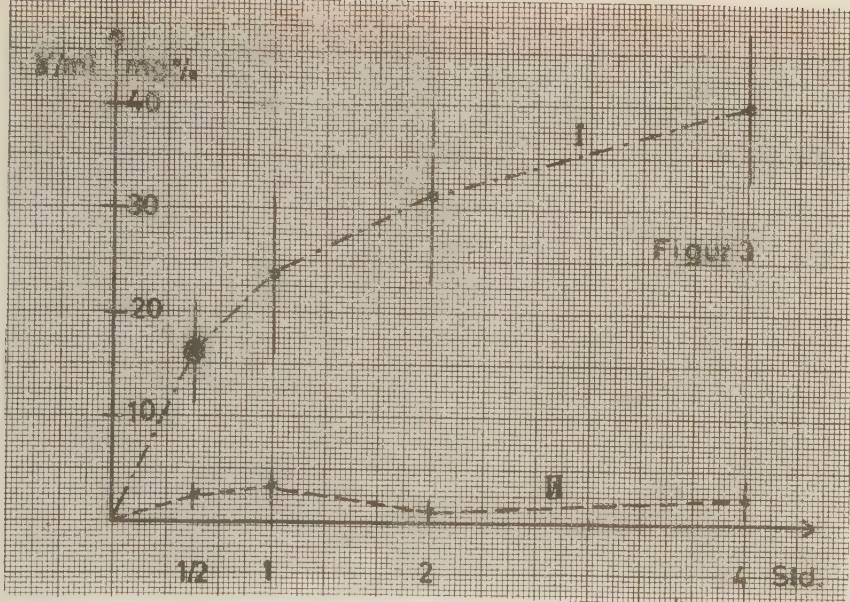
K U R V E N A N H A N G



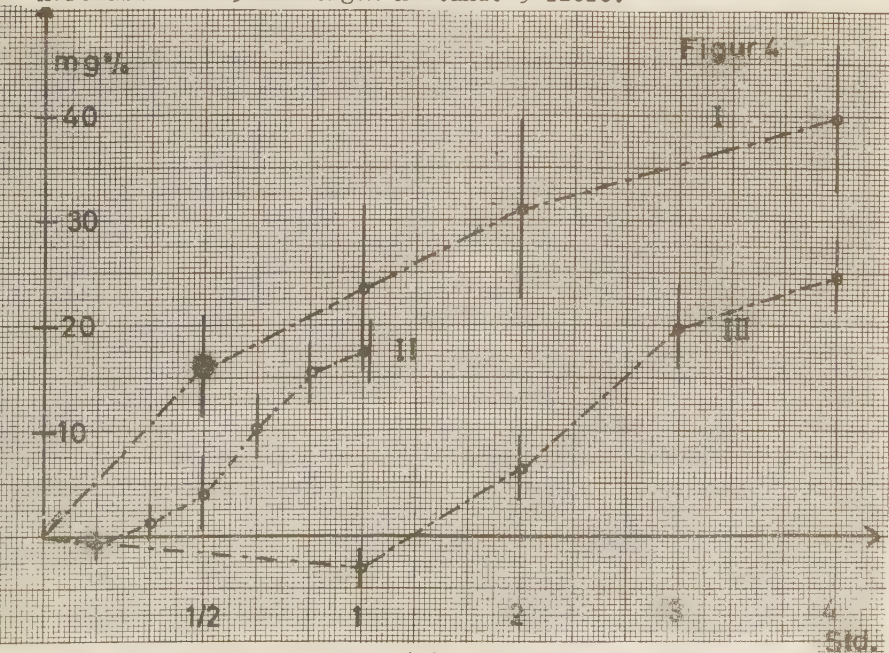
Das Verhalten von Glukose (I) und Laktat (II) bei 23 Tieren im Pyrogenfieber. Kurve III zeigt den typischen Fieberablauf.



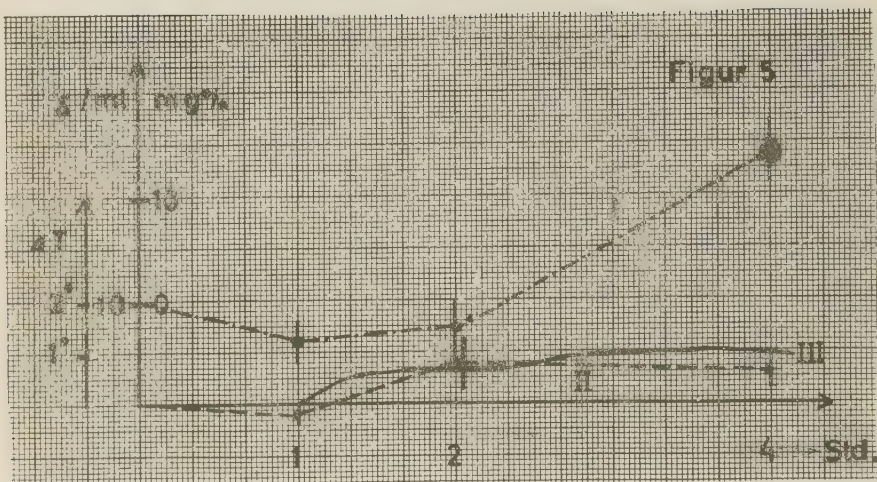
Veränderungen von Glukose (I) und Laktat (II) bei 6 Tieren in der ersten Stunde nach Pyrogengabe.



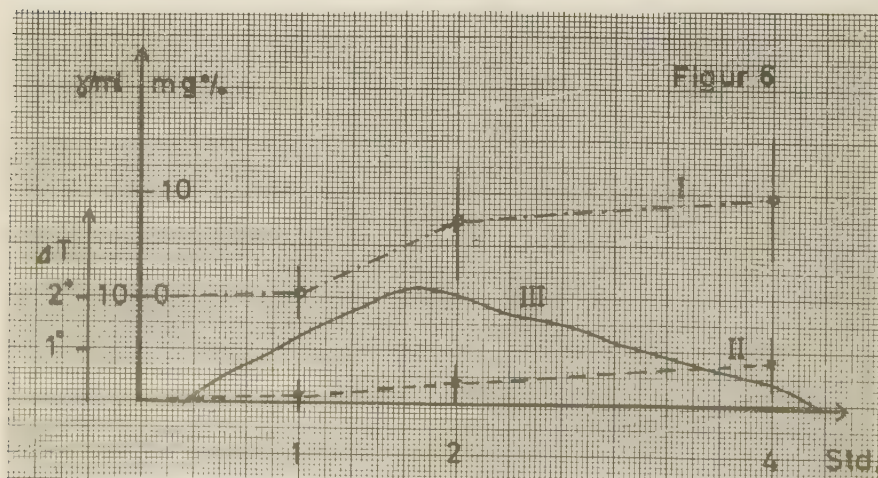
Glukose (I) und Laktat (II) unter Einfluß von 4 x 1 µg/kg Adrenalin in 15-minütigem Abstand. 9 Tiere.



Glukose nach Adrenalingabe (I). Glukose nach Pyrogeninjektion bei 10-minütiger (II) und bei stündlicher Entnahme (III)

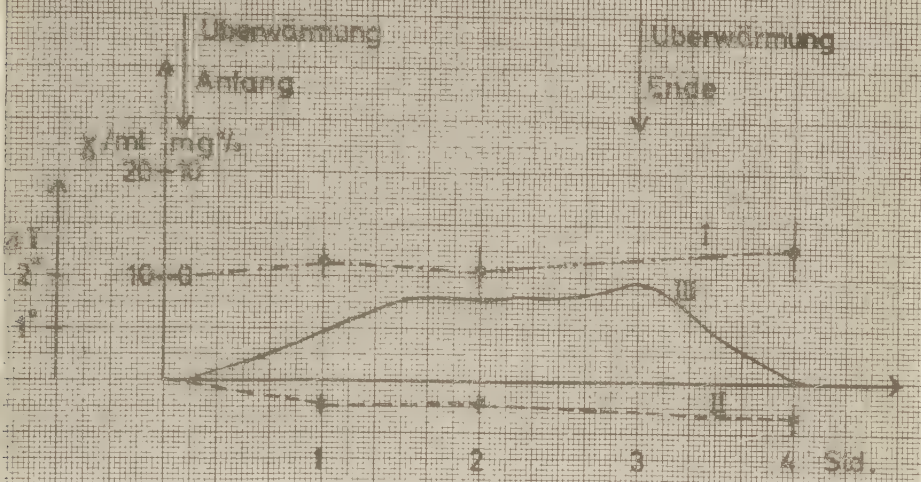


Glukose (I) und Laktat (II) bei 13 BCG-immunisierten Tieren nach Tuberkulininjektion. Den Fieberverlauf zeigt III.

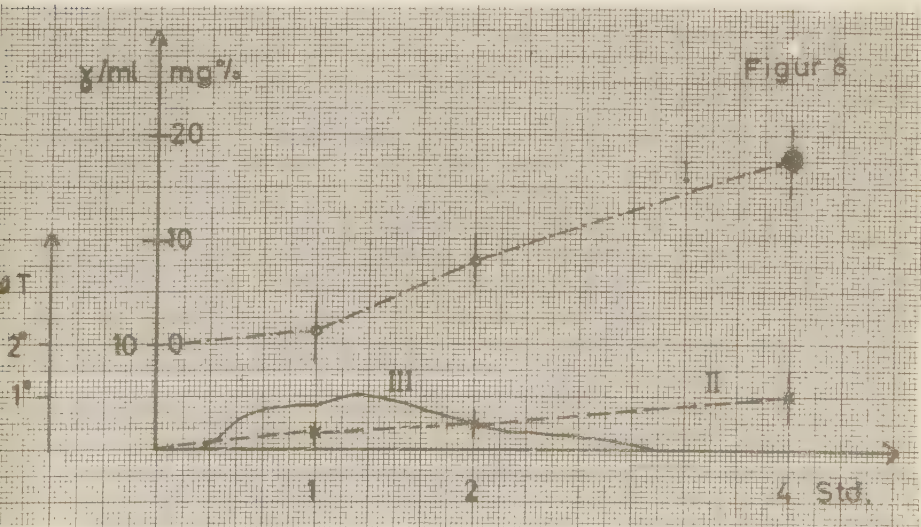


Glukose (I) und Laktat (II) bei 13 Tieren nach Gabe von DNP. Den Verlauf der Rectaltemperatur zeigt Kurve III.

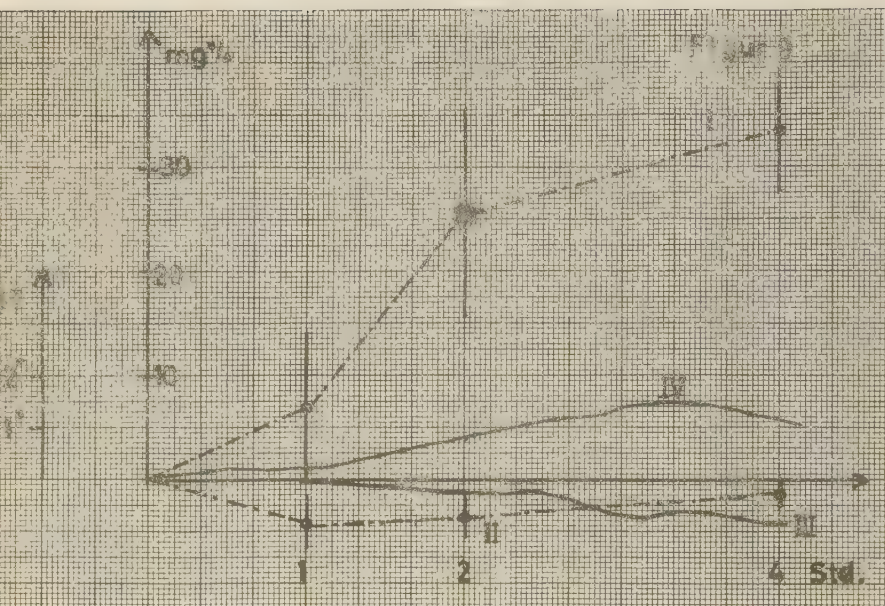
Figur 7



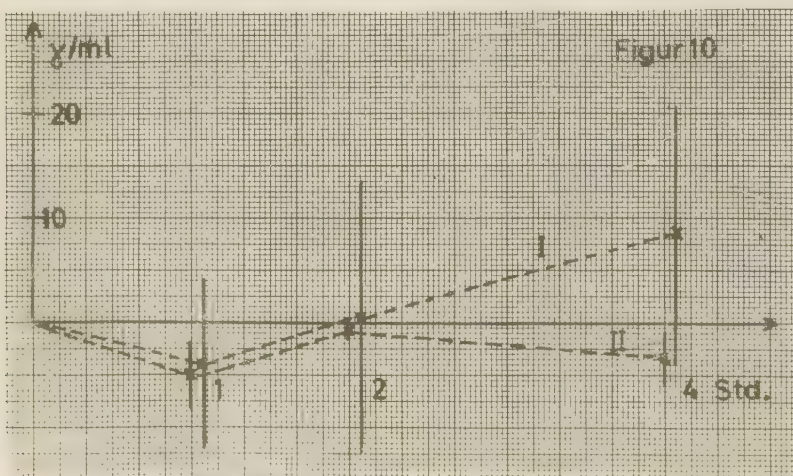
Glukose (I), Laktat (II) und Rectaltemperatur (III) bei exogener Überwärmung von 35°. 11 Tiere.



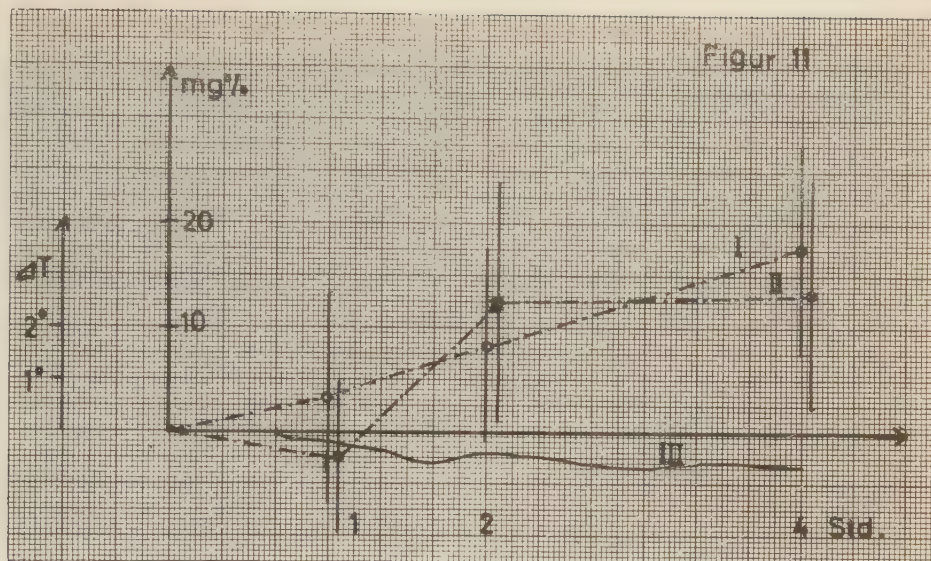
Glukose (I), Laktat (II) und Fieberverlauf (III) nach Applikation von endogenem Pyrogen (EP) bei 24 Tieren.



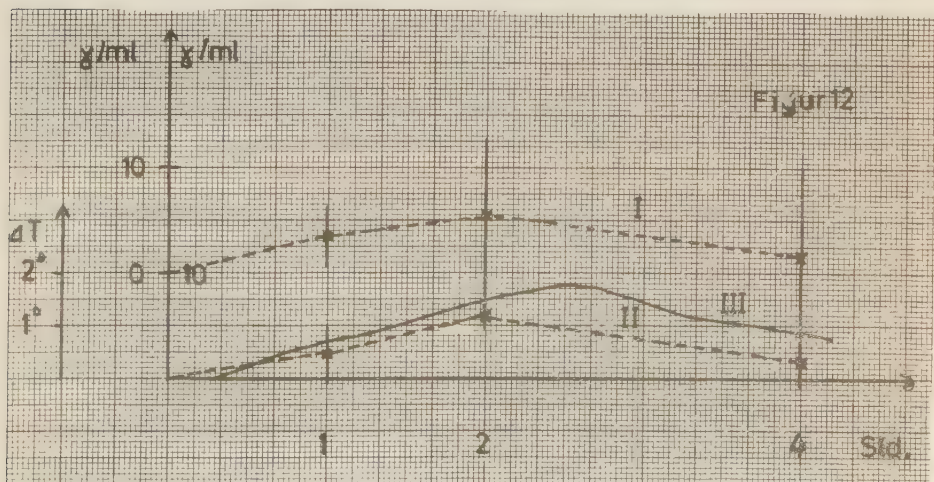
Glukose (II) und Rectaltemperatur (III) bei 5 Tieren in Urethannarkose. Glukose (I) und Rectaltemperatur (IV) bei 7 Tieren in Urethannarkose unter Wirkung von Pyrogen.



Laktat in Urethannarkose bei 5 Tieren (II) und in Urethannarkose unter Einwirkung von Pyrogen bei 7 Tieren (I).



Glukose (I) und Rectaltemperatur (III) bei 4 Tieren in Evipannarkose, Glukose bei 6 Tieren in Evipannarkose nach Applikation von Pyrogen (II).



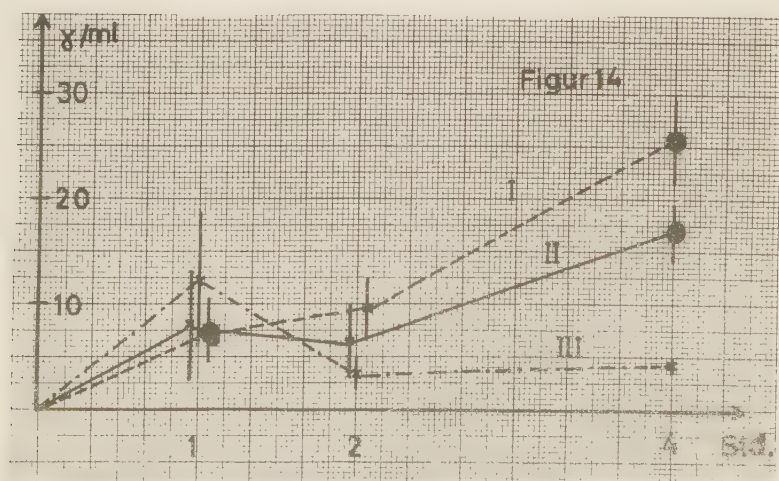
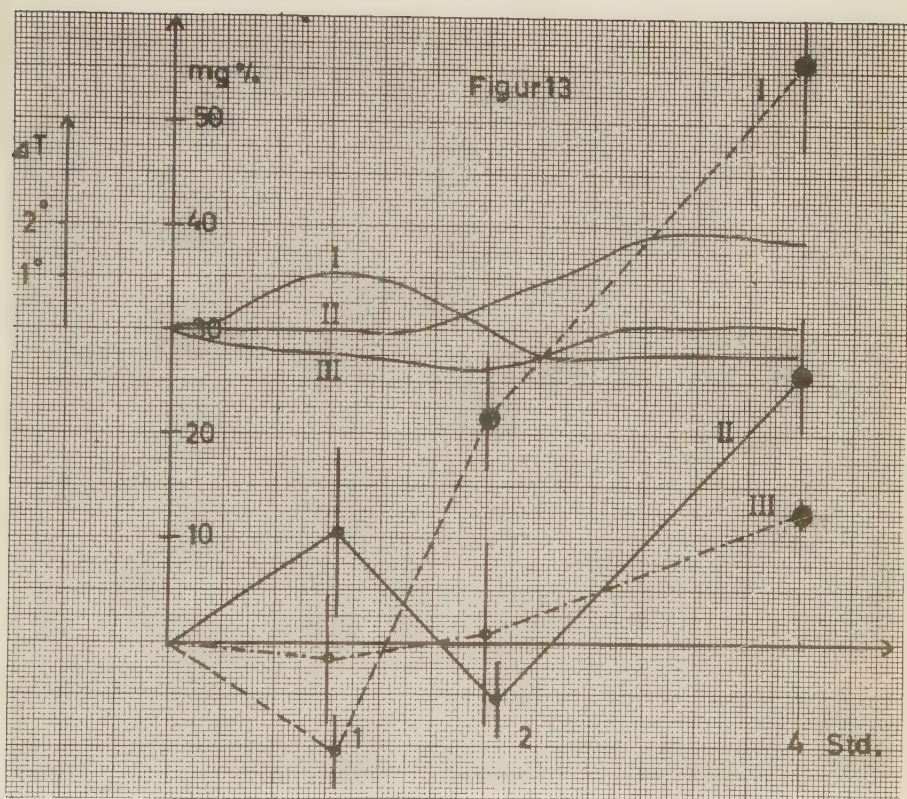
Laktat (II) bei 4 Tieren in Evipannarkose, Laktat (I) und Rectaltemperatur (III) bei 6 Tieren in Evipannarkose und Applikation von Pyrogen.

Figur 13 :

- (III) Glukose und Rectaltemperatur bei 5 Tieren nach Gabe von Amidopyrin allein.
- (II) Dsgl. bei 16 Tieren nach Gabe von Amidopyrin und Pyrogen.
- (I) Dsgl. bei 19 Tieren nach Gabe von Pyrogen und Amidopyrin.

Figur 14 :

Laktat unter Einfluß von Amidopyrin allein (III), von Amidopyrin und Pyrogen (II) und von Pyrogen und Amidopyrin (I).



Figur 15 :

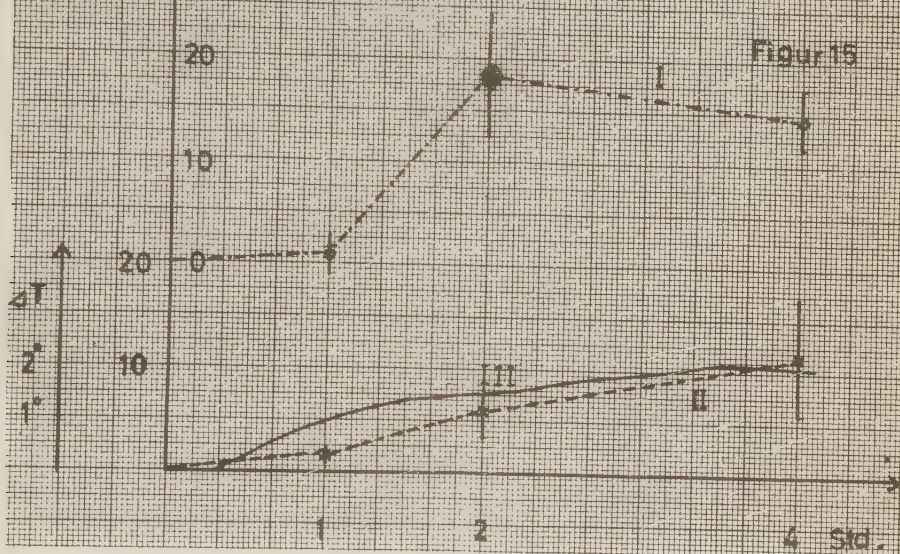
Glukose (I), Laktat (II) und Rectaltemperatur (III) nach Applikation von Reserpin und Pyrogen bei 10 Tieren.

Figur 16 :

Glukose (I), Laktat (II) und Rectaltemperatur (III) nach Applikation von Guanethidin und Pyrogen bei 7 Tieren.

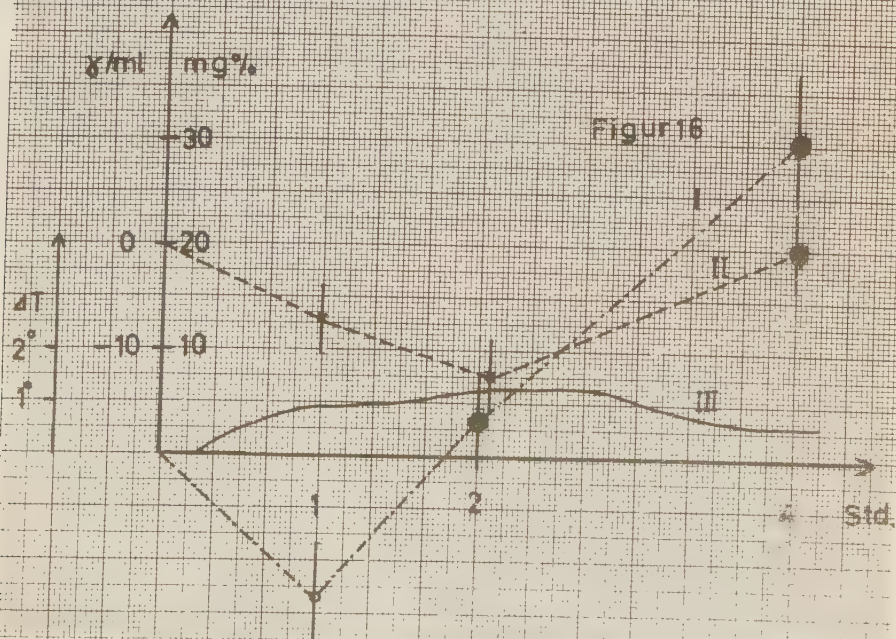
γ/ml mg%

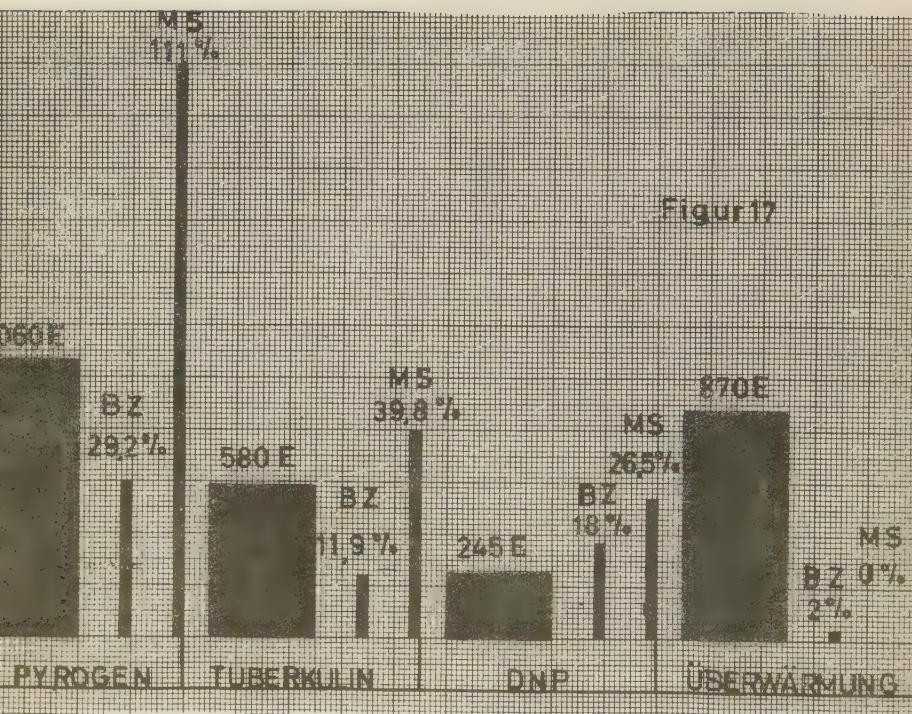
Figur 15



γ/ml mg%

Figur 16





Fieberzeitfläche im Vergleich zur prozentualen Steigerung von Blutzucker und Blutmilchsäure bei verschiedenen Hyperthermieformen.

Lebenslauf

Am 29. Juni 1938 wurde ich, Horst Brandenburg, als Sohn des kaufmännischen Direktors Wilhelm Brandenburg und seiner Ehefrau Else, geb. Scheer in Berlin geboren. Nach vierjährigem Volksschulbesuch in Forbach/Baden und Wangen/Allgäu, wo wir in der Kriegs- und Nachkriegszeit wohnten, besuchte ich ab 1948 die Oranienschule, Realgymnasium für Jungen, in Wiesbaden. Dort bestand ich im Frühjahr 1957 die Reifeprüfung.

Zum Sommersemester 1957 wurde ich an der Philipps-Universität in Marburg immatrikuliert und studierte dort zunächst drei Semester Jura, ein weiteres in Freiburg im Breisgau. Im Sommersemester 1959 begann ich in Freiburg mit dem Medizinstudium und legte dort im Februar 1960 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Nach einem weiteren vorklinischen Semester kehrte ich nach Marburg zurück und bestand dort im Oktober 1961 die ärztliche Vorprüfung.

Das erste klinische Semester studierte ich in Freiburg, das zweite in Wien. Von dort aus kehrte ich endgültig nach Marburg zurück, wo ich im Februar 1965 die ärztliche Prüfung bestand.

Seit Mai 1965 bin ich als Medizinalassistent auf der inneren Abteilung des Evangelischen Krankenhauses in Hattingen/Ruhr tätig.

Vom SS 1959 bis zum SS 1964 waren meine akademischen Lehrer folgende Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg

Ammon
Beckmann
Braun-Falco
Bücher
Eggstein
Exner
Gedigg
Hamm
Hartmann
Hensel
Heuser
Hildebrandt
Hornung
Huber
Jacob
Lang
Linneweh
Lübberts
Martini
du Mesnil
Niessing
Overbeck
Petry
Schleyer
Schmid
Schmitz
Schölmerich
Schrappe
Schwaiger
Siegert
Streicher
Würterle

in Freiburg

Bilger
Brauer
Fischer
Fleckenstein
Goerttler
Heilmeyer
Hoffmann
Holzer
Keller
Koehler
Krauss
Lüttringhaus
Oehlkers
Rose
Schmidt

in Wien

Fuchsig
Novotny
Pillat
Tapeiner

